Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel beim Genital-Karzinom

von

MANFRED KRILL

München 1962

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK (Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk)
UND DER I. FRAUENKLINIK (Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach)
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel beim Genital-Karzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Krill
aus
Münster/Westf.

München 1962

B. L. V.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.62

Fotodruck: Mikrokopie G. m. b. H. München 2, Weinstr. 4

Untersuchungen über den Eisenmangel beim Genitalkarzinom

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Formen und Funktionen des Eisens im Organismus	2
I. Der Gesamteisengehalt des Organismus	2
II. Das Funktionseisen	2
1. Hämoglobin	2
2. Myoglobin	3
3. Eisenhaltige Fermente:	3
a) Häminenzyme	3/4
a1) Cytochromoxydase	3/4
a2) Cytochromsystem	3/4
a3) Katalase	3/4
a4) Peroxydase	3/4
b) Flavinenzyme	3/4
c) Fettsäureazyldehydrogenase	3/4
4. Eisen, das als Kation enzymatische Reaktionen beeinflußt	4
III. Das Reserveeisen	5
1. Ferritin	5
2. Hämosiderin	5
C. Über die Physiologie des Eisenstoffwechsels	7
1. Eisenresorption	7
2. Eisenverlust	8
3. Eisenbedarf	9
4. Das Serumeisen und seine Stellung im Eisenstoffwechsel	10
5. Beziehungen zwischen RES, SES u. Anwendg. ionisierend. Strahlen	13
6. Eisenbindungskapazität (EBK)	13
D. Über die Pathologie des Eisenstoffwechsels, insbes. den Eisenmangel	14
1. Alimentäre Faktoren	14
2. Resorptionsstörungen	14
3. Vermehrter Eisenverlust	15
4. Vermehrter Eisenbedarf	15
5. Der Eisenmangel	15
a) larvierter	15
b) manifester	15
c) die klinischen Erscheinungen des Eisenmangels	16
d) das Verhalten des Serumeisens beim Eisenmangel	19
e) das Verhalten der EBK	19
6. Der Eisenmangel b. Karzinomen, insbes. beim Genital-Ca	19
E. Die Technik der Serumeisenbestimmung	21
F. Die Technik der Bestimmung der Eisenbindungskapazität (EBK)	22
G. Die perorale Eisenbelastung	23

H. Die kombinierte Kobalt-Eisentherapie bei malignen Tumoren .. 24

I. Die therapeutische Bedeutung des Eisens 24

II. Die therapeutische Bedeutung des Kobalts..... 24

III. Die therapeutische Bedeutung der Vitamine des B-Komplexes 26

IV. Die orale Eisentherapie 27

V. Die intravenöse Eisentherapie..... 28

J. Eigene Untersuchungen 30

1. Auswahl des Patientengutes..... 30
2. Durchführung der Untersuchungen 30
3. Zusammenstellung d. Fälle, einschl. Anamnese und Befund... 30
4. Ergebnisse 31
5. Diagnostische Folgerungen 33
6. Therapeutische Folgerungen 34

K. Zusammenfassung 37

A. Einleitung und Problemstellung

Die Tumoranämie als Begleitkrankheit von Karzinomen ist durch eine Reihe heute mehr oder weniger bekannter ätiologischer Faktoren verursacht. Sie wird allgemein als therapieresistent bezeichnet, wenn das Grundleiden nicht beeinflußt werden kann.

Die Häufigkeit des Eisenmangels bei der Frau, besonders in seiner larvierten Form, läßt jedoch daran denken, daß die Anämie im Gefolge von Karzinomen der weiblichen Genitale nicht nur eine reine Tumoranämie ist, sondern auch zusätzlich durch Eisenmangelzustände bedingt sein könnte, zumal gerade beim Genitalkarzinom häufig mehr oder minder starke Eisenverluste durch Genitalblutungen vorkommen.

Der Sinn dieser hier vorgelegten Untersuchungen war, den Eisenstoffwechsel bei einer Gruppe von Genitalkarzinomen zu studieren und gleichzeitig festzustellen, ob es schon durch eine kurzfristige Eisenkobaltbehandlung gelingt, diesen zu beeinflussen.

Zunächst sollen die für das Verständnis der Problemstellung nötigen Zusammenhänge der Physiologie und Pathologie des Eisenstoffwechsels kurz erläutert werden.

B. Formen und Funktionen des Eisens im Organismus

I. Der Gesamteisengehalt

beträgt beim Erwachsenen ca. 5850 mg. Davon entfallen auf das sog. Funktionseisen ca. 4850 mg, auf das Reserveeisen 1000 mg. - Unter

II. Funktionseisen sind das Eisen des Hämoglobins (Hb) (3250 mg), des Myoglobins (600 mg), der eisenhaltigen Gewebsfermente (1000 mg) (6) und diejenigen Eisenmengen, die bestimmte fermentative Reaktionen hemmen oder fördern, zu verstehen.

1. Das Hämoglobin ist ein Chromoproteid. Es besteht aus einem Eiweißanteil, dem Globin, welches zu den Albuminen gehört, und einem Farbstoffanteil, dem Protohäm, das die Hauptaufgabe des Hb, die Sauerstoffbindung, besorgt. Das Protohäm setzt sich aus einem Atom Eisen und einem eisenfreien Rest, dem Protoporphyrin, zusammen. Das Eisen des Protohäms ist zweiwertig und kann unter Beibehaltung seiner Wertigkeitsstufe durch Nebenvalenzbindung ein Molekül Sauerstoff anlagern.
   Ein Molekül Hb enthält 4 prosthetische Gruppen, in die insgesamt 4 Eisenatome eingebaut sind, und 4 Globinanteile (5, 2).
   Der Eisengehalt des Hb beträgt ebenso wie der des Myoglobins 0, 34% (3).

   Die Bindung des Eisens an das Hb ist sehr fest.
   HCl vermag das Eisen nur in winzigen Mengen abzuspalten (1). Erst weitgehende Oxydation des Protohäms setzt das Eisen quantitativ frei (1).
   Daraus resultiert die Tatsache, die gleich hier vorweggenommen sei, daß das mit der Nahrung als Hb oder Myoglobin zugeführte Fe vom menschlichen Organismus nicht oder kaum verwertet werden kann.

   Das Hb dient mit Ausnahme des Teils, der in den Blutspeichern und in den reifenden Erythrothrozyten des Knochenmarks liegt, der Bindung, dem Transport und der Abgabe des Sauerstoffs, ferner dem Transport der Hälfte der entstehenden Kohlensäure und der Regulierung der Blutreaktion durch sein Pufferungsvermögen (90% der Gesamtpufferung) (2).

   Beim Gesunden befinden sich, sofern er in Meeresspiegelhöhe lebt, 16 g Hb in 100 ml und rund 5 Mill. Erythrozyten in 1 mm^3 Blut (3;1) (61). Diese Zahlen gelten für beide Geschlechter. Die bisher vorherrschende Auffassung der durchschnittlich niedrigeren Hb-Werte der Frau als einen geschlechtsgebundenen, physiologischen Zustand konnte in obigem Sinne durch Wolf-Heidegger widerlegt werden, der Untersuchungen an tatsächlich gesunden Personen durchführte (4).

   Mit abfallendem Sauerstoff-Partialdruck in höheren Lagen steigen Hb und Erythrozytenzahl an (kompensatorische Höhenpolyglobulie). Für Zürich (412 m) betragen die Ery-Durchschnittszahlen 5, 33 mill., für Davos (1560 m) 6, 55 bei einem entsprechend höherem Hb-Gehalt (11).
   Die Lebensdauer der Ery. beträgt durchschnittlich 100-120 Tage. Daraus ergibt sich ein täglicher Hb-Umsatz von 8-9 g, dem ein Fe-Umsatz von 25-30 mg/die entspricht (0, 35 mg pro kg Körpergewicht) (30;31).

Hb existiert in kleinen Mengen (1-3 mg%) beim Gesunden außerhalb der Erythrozyten im Plasma (24;25). Dabei ist es an das Haptoglobin (Hp), ein Mucoprotein (26;27;28), das mit den alpha-2-Globulinen (bei der Standard-Elpho) wandert und etwa ein Drittel dieser Fraktion ausmacht, gebunden. Durch diese Verbindung wird ein Verlust von Hb durch die Niere verhindert (23).

Freies Hb kommt im Plasma nur unter pathologischen Bedingungen vor, nämlich dann, wenn die Einströmungsgeschwindigkeit des Hb in die Blutbahn so groß ist, daß die hämoglobinbindende Kapazität des Hp überschritten wird (26;27). Aber auch das freie Hb geht nur zu einem kleinen Teil durch Exkretion verloren (23).

2. Das Myoglobin

ist ebenfalls ein Chromoproteid. Seine prosthetische Gruppe ist mit der des Hb identisch. Von diesem unterscheidet es sich einmal durch eine andere Zusammensetzung des Globinanteiles, zum anderen dadurch, daß es nur eine prosthetische Gruppe und nur einen Globinanteil enthält. Daher besitzt ein Molekül Myoglobin im Vergleich zu Hb ein 4-mal geringeres Molekulargewicht und nur 1 Fe-Atom (ebenfalls zweiwertig) mit der Fähigkeit zur Bindung eines Sauerstoff-Moleküls. Infolge seines geringeren Molekulargewichtes kann das Myoglobin das Glomerulusfilter wesentlich leichter passieren als das Hb (5).

Das Myoglobin dient der O_2-Speicherung im Muskel (2). Es kommt in allen roten Muskeln zu etwa 0,2-0,6% vor (7;8;9). Der Gehalt ist am größten in den Muskeln, die am stärksten beansprucht werden und unterliegt im Laufe des Lebens gewissen Schwankungen (5). Sein Umsatz geht entschieden langsamer als der des Hb vonstatten (10).

Das Myoglobin verfügt ebenso wie das Hb und die eisenhaltigen Fermente über eine gewisse Anpassungsfähigkeit an eine über längere Zeit verringerte O_2-Spannung der Atemluft. Vannotti fand im Tierversuch bei einem O_2-Partialdruck, der einer Höhe von 6000 m entsprach und über 4-5 Wochen aufrechterhalten wurde, das Myoglobin um 60% gesteigert (12). Bei starkem Muskelabbau erscheint das anfallende Eisen mitunter im Serum, so z. B. bei der Poliolyelitis.

3. Eisenhaltige Fermente

sind die sog. Häminenzyme, manche Flavinenzyme und die Fettsäureazyldehydrogenase (29).

Die Häminenzyme enthalten alle eine prostetische Gruppe, die nach demselben Bauplan eines Tetrapyrrolfarbstoffes mit einem in den Ring fest eingebauten Eisenatom konstruiert ist (1). Hierher gehören das Warburgsche Atmungsferment (= Cytochromoxydase), die Cytochrome a, b, c, die Peroxydase und die Katalase.

Die eisenhaltigen Fermente sind unentbehrliche Bestandteile jeder Zelle, da sie kraft der besonderen Fähigkeit des Eisens, schnell aus einer Wertigkeitsstufe in die andere überzugehen, zu den Fermenten gehören, die die Zellatmung katalysieren:
Das Warburgsche Atmungsferment ist als einziges Ferment autoxydabel, d.h. durch molekularen Sauerstoff, der vom Hb angeboten wird, oxydierbar. Dabei findet ein Elektronenaustausch zwischen O_2 und dem zweiwer-

tigen Eisen der Cytochromoxydase statt, so daß das Eisen dreiwertig wird und der Sauerstoff eine negative Ladung erhält.

Diese Ferriform der Cytochromoxydase oxydiert das Ferrocytochrom a zu Ferricytochrom a, indem es von diesem Elektronen übernimmt. Das Ferrocytochrom a oxydiert daraufhin das Ferrocytochrom b zu Ferricytochrom b, dieses wiederum das Ferrocytochrom c, wobei allerdings die Reihenfolge der drei Cytochrome noch nicht feststeht. Das Ferricytochrom c schließlich oxydiert den Wasserstoff, der durch die Pyridinfermente (DPN, TPN) von dem zu oxydierenden Substrat abgespalten, aufgenommen und an die Flavinenzyme abgegeben worden ist. Der oxydierte Wasserstoff reagiert mit dem durch die Cytochromoxydase zum Ion reduzierten Sauerstoff unter Bildung von Wasser. Die Pyridinfermente, die Flavinenzyme, das Cytochromsystem und die Cytochromoxydase stellen also alle reversible Redoxsysteme dar, und zwar die beiden erstgenannten durch ständige abwechselnde Aufnahme und Abgabe von Wasserstoff, die übrigen durch dauernden Valenzwechsel des in ihnen enthaltenen Eisens.

Die Katalase und die Peroxydase vermögen H_2O_2 in Wasser und Sauerstoff zu zerlegen. Peroxydase, die besonders reichlich in den Leukozyten vorkommt, überträgt außerdem den Sauerstoff auf oxydable Substanzen. Wozu diese beiden Fermente dienen, ist noch unklar, da keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß bei der physiologischen Atmung H_2O_2 gebildet wird (15).

Der Cytochromgehalt ist am höchsten in den Organen mit dem größten Sauerstoffbedarf (3). DRABKIN vermutet, daß das Thyroxin in erster Linie über das Cytochromsystem wirksam ist, da der Gehalt der Gewebe an dieser Ferment-Gruppe mit der Thyroxinmenge, über die der Organismus verfügt, steigt und fällt (18;19).

Ebenso wie das Hb und Myoglobin steigt der Cytochromgehalt unter langdauerndem (1 Monat) O_2-Mangel an (20).

Verglichen mit der Lebensdauer des Myoglobins (ca. 1 Monat) ist die des Cytochroms kürzer (2-4 Wochen) (21) und die der Katalase noch kürzer (10 Tage) (13).

Interessant sind die Auswirkungen von Anämien auf den Häminenzymgehalt der Gewebe: bei chronischen, hypochromen Anämien führt der langdauernde Eisenmangel zu einer Verminderung dieser Fermente (13). Bei schweren, akuten Blutungsanämien ist der Häminenzymgehalt hingegen noch normal, bei wiederholter akuter Anämie kann er sogar leicht erhöht sein (13). Im tumortragenden Organismus sind das Hb, das Cytochrom c, die Cytochromoxydase und die Katalase vermindert, und zwar nicht nur in der Tumorzelle, sondern auch in den übrigen Geweben (16).

Eine ganze Reihe von Flavinenzymen enthalten in der prosthetischen Gruppe Eisen, zum Teil auch zusammen mit Kupfer oder Molybdän: DPN-H-Zytochrom-c-reduktase (Fe), Sukzinodehydrogenase (Fe), Nitritreduktase (E. coli) (Fe), Hydrogenase (Fe), DPN-H-Oxydase-Komplex (Fe, Cu), Nitritreduktase (Pseudomonas) (Fe, Cu), Hyponitritreduktase (N. crassa) (Fe, Cu), Xanthinoxydase (Mo, Fe), Aldehydoxydase (Mo, Fe) (29).

4. Auch als freies Kation beeinflußt das Eisen einige fermentative Reaktionen. So hemmt es die anorganische Pyrophosphatase. Zysteinylglyzinase, Kathepsin III, Arginase, Thioesterase, alkal. Phosphatase (Phosphomonoesterase Typ I), Fumarase, Aconitase, Homogentisinsäureoxydase, u. Phenylalaninhydroxylase dagegen werden aktiviert (29).

III. Das Reserveeisen

wird - wenn man von den 3-4 mg Fe, die im Plasma an das Transferrin gebunden sind, absieht - vor allem in Leber, Milz und Knochenmark gespeichert, und zwar als Ferritin und Hämosiderin.

1. Das Ferritin

besteht aus einem Eiweißanteil, dem Apoferritin, welches in der Zelle bei der Eisenaufnahme synthetisiert wird, und 20-24% aus dreiwertigem Eisen (34). Das Eisen ist als Ferrioxydhydrat und Ferrihydroxydphosphat in die Zwischenräume des Apoferritin-Kristallgitters mizellenartig eingelagert (36;37), und zwar jeweils 4 Eisenatome in ein Apoferritin-Molekül (36).

An der Oberfläche des Ferritinmoleküls können das dreiwertige Eisen und der in der Disulfidform vorliegende Schwefel durch Hypoxämie und reduzierende Substanzen wie Cystein, S-H-Glutathion, Ascorbinsäure und Lactoflavin reduziert werden, so daß aus der Ferridisulfidform die Ferrosulfydrylform des Ferritins entsteht (38). Dabei kann es zur Freisetzung von Ferro-Ionen kommen, die dann vom Transferrin aufgenommen werden (38).

Das Ferritin nimmt über seine Funktion als Depoteisen hinaus insofern eine besondere Stellung ein, als es in der Ferridisulfidform bei der Eisenresorption, bei der diaplazentaren Eisenübertragung wie auch bei der Eisenaufnahme und -abgabe der Zelle überhaupt entscheidend mitwirkt und ferner in der Sulfhydryl-Form (= sog. VDM-Faktor) die Neurohypophyse zur Abgabe von Adiuretin anregt und vasodepressorisch bis zum Kollaps zu wirken vermag. Bei den verschiedensten Erkrankungen kann das Ferritin im Serum auftreten: im Schock, bei entzündlichen Lebererkrankungen, Panmyelopathie, Leukämien, Osteomyelosklerosen, infektiöser Mononukleose und nach Röntgenbestrahlung (38; 39).

2. Das Hämosiderin

enthält 36% Eisen. Seine Eiweiß-Komponente, das Apohämosiderin, läßt sich weder durch seine qualitative Zusammensetzung, noch immulologisch vom Apoferritin unterscheiden. Zudem lassen elektronen-mikroskopische Untersuchungen von BESSIS (40) vermuten, daß Ferritin direkt aus Hämosiderin entstehen kann. Möglicherweise ist daher das Apohämosiderin mit dem Apoferritin identisch (40). Zu dieser Frage liegen auch Untersuchungen von GRANICK u. Mit. (96-98) vor, die auf Grund analytischer Bestimmungen und magnetischer Messungen zu der Auffassung kommen, daß das Hämosiderin ein Polymerisationsprodukt des Ferritins sei; dieser Ansicht ist aber von BEHRENS und TAUBERT (99) widersprochen worden.
Im Hämosiderin liegt das Eisen zumindest als Ferrioxydhydrat-Gel (40) vor und nicht kristallin, also nicht als Mineral, wie früher SCHWIETZER (41) angenommen hatte, der glaubte, das Hämosiderin unterliege einem Alterungsprozeß und nehme unter Verschiebung der Relation zwischen Fe- und Eiweißgehalt zugunsten des Fe am Ende Mineralcharakter an. Das Hämosiderin ist leicht peptisierbar und damit wieder verwertbar (40). Hierfür sprechen auch die Erfolge der Aderlaßtherapie bei der Hämochromatose (62).

Auch die Bedeutung des Hämosiderins geht über die bloße Depotfunktion hinaus: in der Dünndarmschleimhaut konnte neben Ferritin auch Hämosederin nachgewiesen werden, und zwar in der lamina propria und im Zotteninterstitium. Es nimmt deutlich mit gesteigertem Eisenangebot zu. Wahrscheinlich besteht bei der Eisenresorption eine Funktionseinheit der beiden Eisen-Eiweiß-Verbindungen (35). Ferner erfüllt das Hämosiderin durch seine Fähigkeit zur Entgiftung von Bakterientoxinen und toxischen Organabbauprodukten im Abwehrgeschehen eine entscheidende Aufgabe (86).

In welcher Form das Eisen, das von dem Transferrin an die Zelle herangetragen wird, gespeichert wird, hängt von der Größe des Angebots an Eisen und Eiweißbausteinen ab: bei genügendem Vorhandensein von Eiweißbausteinen erfolgt Aufbau zu Ferritin, erst bei sehr großem Eisenangebot Einlagerung in der konzentrierteren, d. h. raum- und eiweißsparenden Form des Hämosiderins (40).

Beide Eisendepots können durch Reduktion ihre Eisenionen direkt an das Transferrin abgeben)40). Sie stellen also eine Reserve dar, die dank ihrer schnellen Mobilisierbarkeit akute Eisenverluste in kurzer Zeit ausgleichen kann (37). Hierbei hat das Ferritin als die leichter disponible Depoteisenform zu gelten (35).

Bei ausgeglichenem Eisenstoffwechsel dagegen werden die Eisendepots nicht in Anspruch genommen; denn der Bedarf der Erythropoese wird aus dem Hb-Abbau gedeckt und die physiologischen Eisenverluste werden durch Resorption von Nahrungseisen wettgemacht (37).

1. Die Eisenresorption

Das Eisen liegt in der Nahrung in dreiwertigem Zustand vor, und zwar als Ferrihydroxyd und fest gebundenes Ferrichelat. Die Herauslösung des Eisens erfolgt durch die Magensalzsäure (1) und in geringerem Umfange durch den Duodenalsaft (1), die Galle (1) und die Ascorbinsäure (1). Daß man die Bedeutung der Magensalzsäure nicht zu hoch einschätzen sollte, geht schon daraus hervor, daß bei manchen histaminrefraktären Achylien und bei Magenresektionen eine gute Resorption von Nahrungseisen beobachtet worden ist (47).

Infolge der reichlichen Anwesenheit oxydierbarer Substanzen findet bei und nach der Herauslösung des Eisens leicht ein Übergang des Ferrieisens in die zweiwertige Form statt (1). Diese Reduktion wird durch die fast anaeroben Verhältnisse des oberen Dünndarms begünstigt (29). Zu den leicht oxydablen Substanzen gehören saure Salze, Cystin, S-H-Glutathion u. a. Eiweißabbauprodukte, Gallensäuren (42) und insbesondere die Ascorbinsäure (1).

Andererseits gibt es Stoffe in der Nahrung, die mit dem herausgelösten Eisen schwer spaltbare Komplexe bilden, wie z. B. Milchsäure (43), Zitronensäure (43), Phosphorsäure (44) und Phytinsäure (45), und dadurch resorptionshemmend wirken.

Die Eisenresorption ist im wesentlichen auf einen kurzen Abschnitt des Digestionstraktes beschränkt: das Duodenum, besonders in Pylorusnähe (46). Nach proximal und distal fällt sie stark ab (46). Dieser Umstand ist für die Entstehung der Sideropenien in hohem Maße verantwortlich. Ob seine Ursache in einer unterschiedlichen Funktion der einzelnen Schleimhautabschnitte oder auch in der Bildung unlöslicher Eisenverbindungen in den distalen Darmabschnitten liegt, steht noch offen (36).

Das zweiwertige Eisen tritt vorzugsweise über den Bürstenbesatz (36) in die Mucosa-Zelle ein, ob durch bloße Diffusion oder aktiven Transport, ist noch ungeklärt. Nach JACOBI u. Mit. bildet das Fe^{++} im Duodenum mit Aminosäuren wie Cystin und Glycinen Komplexe, die die Zellmembran passieren können (48).

Eine wesentliche Rolle bei der Resorption spielt das Ferritin. In dem zur Lichtung hin gelegenen Teil der Mucosazelle wird das Eisen nur in zweiwertigem Zustand in die Zelle aufgenommen, infolge des hier größeren Oxydationspotentials zu Fe^{+++} oxydiert und in das Apoferritin eingebaut (36). Hierdurch bleibt ein für die weitere Resorption günstiges Konzentrationsgefälle des Fe^{++} zwischen Darmlunen und Zellinnerem bestehen (36). In dem kapillären Teil der Zelle wiederum erfolgt die Reduktion zu Fe^{++} und zugleich der Zerfall des Ferritins in Apoferritin und Fe^{++}. Dieses tritt dann durch die Zellmembran ins Blutplasma über (36;35), wo es zu Fe^{+++} oxydiert und an das Transferrin gebunden wird.

Aus der Beobachtung, daß die Resorptionsgröße und der Gehalt der Duodenalschleimhaut an Ferritin in Anstieg, Höhepunkt und Abfall völlig parallel gehen (49;50;51) und ferner, daß beispielsweise bei der Hämochromatose, dem Prototyp ungehemmter Eisenresorption, die Mucosazelle reichlich Ferritin enthält (52), läßt sich schließen, daß eine durch Sättigung der Mucosazelle mit Ferritin bedingte Resorp-

tionshemmung, der sog. Mucosablock (GRANICK), nicht existiert, sondern im Gegenteil das Ferritin bei der Resorption eine unentbehrliche Vermittlerfunktion ausübt (36).
Auch das Hämosiderin scheint bei der Eisenresorption eine Rolle zu spielen, und zwar im Sinne einer Funktionseinheit mit dem Ferritin (35).

Unter normalen und Eisenmangel-Bedingungen wird die Eisenresorption auf eine noch nicht völlig geklärte Weise (35) von der Intensität der Erythropoese (54) und dem Eisenvorrat (53) beeinflußt, und zwar im Sinne einer Abhängigkeit vom Bedarf. Die Steuerung erfolgt nach heutigen Erkenntnissen über das vegetative System (75).
Die tägliche Eisenresorption gesunder Personen beläuft sich bei Zufuhr normaler Nahrung auf etwa 0,6-1,5 mg (36). Da diese ca. 12-15 mg Fe/die enthält (36), beträgt der Ausnutzungsgrad des Nahrungseisens durchschnittlich 5-10%, oft liegt er aber erheblich tiefer: Bei gesunden Erwachsenen schwankt er zwischen 2 und 10% (55).

2. Der Eisenverlust

Als eine Art Sicherheitsventil, durch das der Organismus sich überschüssiger Eisenmengen entledigen kann, ist offenbar die Leber zu betrachten, wobei allerdings noch nicht geklärt ist, ob es sich hierbei um eine aktivregulierende oder um eine bloß passive Exkretion handelt (3). Normalerweise beträgt die Fe-Ausscheidung durch das Gallengangsystem 0,5-1,0 mg täglich (29). ROTH und JASINSKI fanden aber in der Leichengalle Werte zwischen 55 und 3500 γ % Fe (3). Sie stellten fest, daß das Ausmaß der biliären Eisenexkretion von der Größe der Eisenreserven und ferner von der funktionellen Beschaffenheit der Leber abhängt; denn bei Eisenmangelanämien oder Leberzirrhosen war der Eisengehalt der Galle herabgesetzt, bei großen Eisenreserven mit funktionell intakter Leber und bei hämolytischen Anämien erhöht (3).
Nun existiert aber ein enterohepatischer Kreislauf des Fe analog zu dem des Stercobilins (33;36). Welcher Prozentsatz des biliär ausgeschiedenen Eisen rückresorbiert wird, ist jedoch nicht bekannt (36). Daher können auch keine Aussagen darüber gemacht werden, wieviel Fe/die auf biliärem Wege endgültig dem Organismus verloren geht.
ROTH und JASINSKI meinen jedoch, daß die beträchtlichen Eisenmengen, die die Leber auszuscheiden vermag, physiologischerweise rückresorbiert werden (3). Das im Stuhl gefundene Eisen besteht fast nur aus nicht resorbierbarem Nahrungseisen und dem in den abgeschilferten Epithelzellen enthaltenen Eisen.
Die Eisenausscheidung durch den Harn ist normalerweise praktisch gleich Null (0,02-0,05 mg/die) (29). Sie läßt sich ebenso wie die minimale Ausscheidung durch den Digestionstrakt (außer der Leber) und durch die Haut (mit dem Schweiß) hinreichend durch die unvermeidlichen Zellverluste des Organismus an seinen inneren und äußeren Oberflächen erklären (abgeschilferte Epithelien, Leukozyten, Zytoplasmaverluste der apokrinen Drüsen, Haare) (36;3).
Nur bei Eisenüberladungszuständen und hämolytischen Anämien sind Hämosideringranula im Harnsediment ein häufiger Befund (36). Nach Muskelnekrosen durch Verschüttungen oder Starkstromverletzungen kann es zu einer Ausscheidung von Hb und besonders Myoglobin durch die Niere kommen, von Hb allerdings erst, nachdem alles Haptoglobin, das sich im Blut befindet, abgesättigt ist. Endgültig für den Organismus verloren ist jedoch nur das Eisen, das - in Form des Hb und Myoglobins - nicht mehr von

den Tubuli rückresorbiert werden kann (91). Auch wenn Eisen parenteral in Mengen zugeführt wird, die die Eisenbindungskapazität des Plasmas übersteigen, erscheint es im Urin. So sah VANNOTTI (100) nach Injektion ionisierter Fe^{2+} - und Fe^{3+} - Salze die Eisenausscheidung im Urin ansteigen, wenn der Serumeisenspiegel auf 200-250 γ% erhöht worden war. Dieser Schwellenwert stimmt ziemlich genau mit der maximalen Eisenbindungsfähigkeit des Serums überein, wenn man die sehr schnelle Elimination anorganischer Eisensalze aus dem Blut berücksichtigt.
Zwischen renaler Eisenausscheidung und Abfall des Serumspiegels einerseits und dem Diffusionsvermögen der applizierten Eisenverbindung andererseits besteht eine enge Beziehung: Kolloidales Eisen wird langsamer aus der Blutbahn eliminiert und im geringeren Maße renal ausgeschieden als das Eisen schnell ionisierender Eisensalze (101).
LANGE (37) fand nach i.v. Injektion von 125 mg Fe als Ferrlecit, bei der die Eisenbindungskapazität vorübergehend um das Doppelte überschritten wird, eine renale Mehrausscheidung von Eisen, die auf die ersten 4-6 Stunden p.i. beschränkt war und 1,3-1,8% der verabreichten Dosis ausmachte. Ähnliche zeitliche Zusammenhänge zwischen i.v. Eisengabe und Urineisen fand PLÖTNER (102).
Nach CARTWRIGHT u. Mit. (103) wird beim nephrotischen Syndrom vermehrt Eisen ausgeschieden, wobei der Eisengehalt des Urins vom Grad der Proteinurie abhängig ist. Die Autoren nehmen an, daß der Fe-Transferrinkomplex in diesem Fall in toto die kranke Niere passiere. Die Eiweißgebundenheit des Urineisens wurde auch durch Dialseversuche wahrscheinlich gemacht.
Die Gesamteisenausscheidung beträgt 0,5-1,0 mg/die (36) beim erwachsenen Mann.
Die Menstruation ist mit einem durchschnittlichen Eisenverlust von 21,8 mg pro Zyklus oder umgerechnet 0,8 mg pro Lebenstag verbunden (58).

In der Schwangerschaft gibt der mütterliche Organismus an den normalen Feten im Durchschnitt 273 (201-372) mg (59), an die Plazenta 80-120 mg Fe ab (36). Dazu kommen noch die naturgemäß stark schwankenden Eisenverluste durch Blutungen, Lochien, Laktation (1-1,5 mg/die) (60).

3. Der Eisenbedarf

Jugendliche haben bis zum 15. (weiblich) bzw. 18. (männlich) Lebensjahr einen schätzungsweisen Bedarf von 0,6 mg/die (36).
Bei gesunden, erwachsenen Männern und bei gesunden Frauen nach der Menopause entspricht der Eisenbedarf der Eisenexkretion (0,5-1,0 mg/die). Der notwendige Tagesbedarf an Eisen beträgt also 0,5 bis 1 mg (36). Da nun die durchschnittliche Nahrung 12-15 mg Fe/die enthält und davon 0,6 bis 1,5 mg resorbiert werden, kann diese Gruppe im allgemeinen ziemlich leicht ihren Bedarf decken. Eine alimentäre Sideropenie bei einem gesunden erwachsenen Mann kommt daher praktisch nicht vor (3) und beschränkt sich auf die seltenen Fälle, in denen der Eisenbedarf erhöht ist, wie z.B. bei Gewohnheitsblutspendern. Ein Eisenmangel bei gesunden Frauen kurz nach der Menopause ist auf ein Defizit zurückzuführen, das in der Zeit vor der Menopause entstanden ist und das auszugleichen die Zeit nach der Menopause noch nicht ausreichte. In späteren Jahren kommt ein Eisenmangel bei gesunden Frauen ebenfalls nicht mehr vor.
Menstruierende Frauen benötigen noch (36) zusätzlich durchschnittlich 0,8 mg/die, also insgesamt 1,3 bis 1,8 mg Fe/die. Von anderer Seite wird der Bedarf mit mindestens 3 mg/die angegeben (3), wozu noch weitere Au-

toren neigen (HEATH u. PATEK) (3). Eine Resorption dieser Eisenmenge bedeutet, daß die Nahrung mindestens 15 mg Fe/die enthalten, oder wenn sie weniger enthält, der Ausnutzungsgrad des Nahrungseisens entsprechend ansteigen muß. Wegen der kurzen Resorptionsstrecke gelingt es aber dem Organismus nur in begrenztem, d.h. manchmal nicht in diesem Maße, die Resorption zu steigern. Obwohl in vielen derartigen Fällen die Eisenbilanz völlig ausgeglichen sein mag, ist es daher - zumal bei Annahme einer nicht optimalen Eisenausnutzung und ungenügender Zufuhr - nicht verwunderlich, daß der weibliche Organismus im Durchschnitt über weit geringere Eisenreserven verfügt als der männliche (3) und häufig bereits durch den Verlust des Menstrualblutes oder durch geringe zusätzliche Eisenverluste physiologischer (Schwangerschaft, Laktation) oder banal-alltäglicher Art (mäßige Verletzungsblutung) in einen Eisenmangelzustand geraten kann.
Somit ist der weibliche Organismus nicht immer bezüglich seines physiologischen Eisenstoffwechsels ausgeglichen. Wie ungünstig müssen sich daher erst pathologische Beanspruchungen auswirken.

4. Das Serumeisen (SE) und seine Stellung im Eisenstoffwechsel

Das SE stellt diejenige nicht an Hb oder andere Häminderivate gebundene Eisenmenge dar, die im Blutplasma zirkuliert und nur locker an die Eiweißkörper, die als Vehikel dienen, gebunden ist (1). Seinem chemischen Nachweis geht seine Herauslösung aus den Eiweißverbindungen voraus. Je nach Art und Stärke des chemischen Agens, das man auf das Serum einwirken läßt, wird das Eisen mehr oder weniger vollständig abgespalten, und man erhält so die verschiedensten Fraktionen:

a) Das Barkan Eisen

wird durch 1,2%ige HCl abgespalten und daher auch als leicht abspaltbares Eisen bezeichnet. BARKAN nimmt an, daß diese Eisenfraktion ausschließlich von den Pseudohämoglobinen herstammt. Diese unterscheiden sich vom Hb dadurch, daß der Porphyrinring der prosthetischen Gruppe bereits geöffnet ist, und sind daher als eine der ersten Abbaustufen des Hb anzusehen. Dieser Abbau beginnt bereits in den kreisenden Erythrozyten. - Nach LEMBERG ist jedoch höchstens ein Drittel des leicht abspaltbaren Eisens den Pseudohämoglobinen zuzurechnen und der Rest auf eine andere Herkunft zu beziehen (1).

b) Die 4 Fraktionen A, B, C und D nach VANOTTI und DELACHAUX

Die Fraktion A stellt ein besonders leicht abspaltbares Eisen dar, das nach Verdünnung des Serums mit H_2O und nachfolgender Enteiweißung mit Trichloressigsäure in den enteiweißten Teil übergeht (1). Sie entspricht dem Barkan-Eisen (3).
Die Fraktion B ist nur durch Zusatz von HCl aus dem Verband mit den Plasmaeiweißkörpern abzuspalten. Sie entspricht dem Eisen Heilmeyer-Plötner (3).
Die Fraktion C kann nur durch die Veraschung des HCl-Extraktes erfaßt werden. Sie läßt sich durch HCl nicht von den Eiweißkörpern trennen.
Die Fraktion D widersteht jeder Extraktion und ist das Eisen des Eiweißniederschlages. Sie ist wahrscheinlich auf das stets in geringer Menge im Serum vorkommende und dabei an Haptaglobin gebundene Hb zurückzuführen, dessen Eisen sich auch mit sehr starken Säuren kaum extrahieren läßt.

c) Das Eisen Heilmeyer-Plötner

wird durch gn HCl bei einer Extraktionsdauer von 10 Minuten abgespalten. Es umfaßt sowohl das leicht abspaltbare wie auch das an Eiweiß stark gebundene, extrahierbare Eisen (3).
Da die differenzierte Bestimmung der Eisenfraktionen durch BARKAN und VANOTTI-DELACHAUX sich als klinisch bedeutungslos erwiesen hat, hat sich die Methode Heilmeyer-Plötner allgemein durchgesetzt. Wenn daher im folgenden von SE die Rede ist, so ist stets das Eisen Heilmeyer-Plötner gemeint.

Der Serumeisenspiegel (SES) des gesunden Erwachsenen liegt bei 100 γ% (64; 73), so daß der Gesamteisengehalt des Serums bei 3-4 l Serum nur 3-4 mg beträgt (3). Die Werte für Frauen sind etwas niedriger als die der Männer anzusetzen (73). So fanden HEILMEYER und PLÖTNER bei gesunden Männern 126 und bei gesunden Frauen 89, SKOUGE 118 bzw. 104, VAHLQUIST 142 bzw. 123 γ%. Diese Geschlechtsdifferenzen, die nach den Untersuchungen von VAHLQUIST und ALBERS (74) erst mit dem Eintritt der Geschlechtsreife entsteht und nach dem Klimakterium verschwindet, wurde von HEILMEYER, PLÖTNER und SKOUGE (74) mit den physiologischen Eisenverlusten der geschlechtsreifen Frau im Sinne eines Eisenmangelzustandes zu erklären versucht, von VAHLQUIST und ALBERS (74) als Ausdruck einer verschieden gearteten hormonalen Regulation gedeutet. Wahrscheinlich wirken beide Umstände zusammen (1).
Das SE ist die Transportform des Eisens im Organismus. Es stammt im wesentlichen aus dem Abbau des Hb (25 mg Fe/die) (64), ferner aus der Resorption des Nahrungseisens, aus dem Abbau der eisenhaltigen Gewebsfermente und u.U. auch aus den Depots, aus denen das Eisen bei Bedarf mobilisiert wird. Das Transportvehikel des SE ist das farblose Transferrin (TR), auch als Siderophilin oder metallbindendes beta-1-Globulin bezeichnet (23). Normalerweise findet sich im Plasma 0,20-0,32 γ% TR (23).
Das Eisen wird dann größtenteils im Knochenmark von den reifenden Erythrozyten zur Hb-Synthese aufgenommen, der Rest wird zur Synthese der eisenhaltigen Fermente verwendet oder wandert in die Depots.
Das TR vermag durch Aufnahme zweier dreiwertiger Eisenionen einen niedrig dissoziierenden, orangeroten Fe-TR-Komplex zu bilden (65-69). Das Gleichgewicht im Reaktionsschema: $Fe^{++(+)} + TR - Fe^{+++}$ ist im Serum bei physiologischem pH-Wert (7,3-7,4) stark nach rechts verschoben. pH-Werte unter 7 und über 9 und starke Reduktionsmittel verlagern es nach links (68; 70;71). In der Fähigkeit des TR, je nach Art des Milieus Eisen zu binden oder abzugeben, liegt seine Funktion als Eisentransporteur. Dank seiner Stellung in einem Gleichgewicht mit Fe-Ionen ist es als Eisenpuffer wirksam: einerseits fängt es die freiwerdenden Fe-Ionen auf und verhindert somit weitgehend toxische Konzentrationen, die sonst z.B. bei jeder i.v. Injektion von Eisenpräparaten auftreten würden; andererseits hält es eine gewisse Fe-Ionenaktivität im Plasma aufrecht. Durch seine schnelle Reaktionsfähigkeit ist dieses Puffersystem den zwar quantitativ dominierenden, aber trägeren Puffersystemen: Apoferritin-Ferritin und Apoferritin-x-Hämosiderin überlegen (23).
Die Aufrechterhaltung einer sehr niedrigen Eisen-Ionen-Aktivität im Plasma (1 γ% oder weniger) bei einer gleichzeitig um eine Zehnerpotenz höher liegenden Konzentration des gesamten SE ist sehr zweckmäßig, da einerseits viele biologisch aktive Substanzen leicht in der Gegenwart von Metallionen durch Oxydation inaktiviert werden, andererseits der tägliche Eisenbedarf

des Knochenmarks zur Hb-Synthese (25 mg) nur mit Hilfe einer hohen Gesamtkonzentration gedeckt werden kann (23).
Der Fe-TR-Komplex erweist sich somit als ein kleines, leicht verfügbares, atoxisches, zirkulierendes Eisendepot. Zudem schützt er den Organismus vor dem Verlust von Fe durch Ausscheidung mit dem Urin (23).
In der Schwangerschaft findet man regelmäßig gesteigerte TR-Werte, die oft noch die bei chronischen Eisenmangelzuständen auftretenden übertreffen, ein Beweis, daß hier neben einem größeren Bedarf an TR für Resorption und Mobilisation des Eisens noch ein anderer Faktor mitspielt (72).
Der SES ist einem Tag- und Nachtrhythmus mit hohen Morgen- und niedrigen Abendwerten unterworfen. Dieser kommt dadurch zustande, daß die Erythropoese tagsüber intensiver abläuft als während der Nacht. Bei Nachtarbeit kehrt sich dieser Rhythmus um (76;77). Wahrscheinlich geht hierbei der entscheidend regulierende Einfluß vom vegetativ-hormonalen System aus, denn das Überwiegen des adrenergischen Systems führt zur Hyposiderinämie (Streßwirkung) 79;80). Dem Diencephalon, und zwar vermutlich dem Hypothalamus, kommt- auch in der Gesamtregulation des Eisenstoffwechsels - die führende Rolle zu, indem es auf die verschiedensten physikalischen, chemischen und nervalen Reize eisenspiegelsenkende Impulse aussendet. Diese Impulse greifen mindestens zum wesentlichen Teil am RES an. Vom Diencephalon zum RES führen zwei Wege:
Der eine, rein humorale geht vom Diencephalon über ein Neurosekret, den Corticotropin-Releysing-Faktor, zur Hypophyse, von dort über das ACTH zur Nebennierenrinde und über deren Hormon Cortison zum intermediären Eisenstoffwechsel, dessen wichtigste Regulation vom RES wahrgenommen wird. Der andere Weg verläuft möglicherweise über das autonome NS, vor allem über den adrenergischen Teil.
Querverbindungen zwischen diesen beiden Wegen existieren insofern, als z. B. der adrenergische Teil des autonomen NS und das Adrenalin als typischer Überträgerstoff sympathischer Reizwirkung wahrscheinlich den HVL, dieser wiederum das Diencephalon stimuliert (75).
Daß auch die Leber nicht nur auf den exogenen, sondern auch auf den intermediären Eisenstoffwechsel Einfluß hat (und nicht nur über das RES, sondern auch über das Organparenchym) ergibt sich daraus, daß Leberparenchymerkrankungen zu einer Erhöhung des SES führen (75).
Bei der Hepatitis epidemica ist die Hypersiderinämie ein sehr markanter Befund. Die Ursache hierfür ist noch nicht ganz geklärt. Eine verminderte Eisenexkretion durch die Galle - wie sie HEMMELER (104;105) annahm, kommt schon deshalb als Ursache nicht in Frage, weil dann auch beim Verschlußikterus ein erhöhter Serumeisenspiegel zu erwarten wäre. Dies ist aber nicht der Fall (3;37).
Auch eine herabgesetzte Eisenspeicherungsfähigkeit des RES ist wenig wahrscheinlich, da die Kupfferschen Sternzellen der Leber - ebenso wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen und im Gegensatz zum unkomplizierten Stauungsikterus - hyperplastisch sind (106;107;108).
Daher tritt bei der Hepatitis mehr und mehr die Leberzelle selbst in den Mittelpunkt der Betrachtung (109;112). Es wird angenommen, daß die nekrobiotisch zerfallende Leberzelle das Eisen in irgendeiner Weise freigibt. Hierfür spricht auch das Auftreten einer Hypersiderinämie nach Gabe von CCl_4, der eine akute Leberzellnekrose erzeugt. Die Erhöhung des Serumeisenspiegels beschränkte sich auf die Nekrosephase und war dem Ausmaß des Leberzelluntergangs proportional (113).
In einem bisher ungelösten Widerspruch zu dieser Anschauung steht die Beobachtung, daß es während akuter dystrophischer Schübe im Verlaufe schwe-

rer Hepatitiden in einer Reihe von Fällen zu einem Serumeisensturz von erhöhten auf normale oder sogar erniedrigte Werte kommt (112;37). Da hierbei auch die Eisenbindungskapazität des Serums abfallen kann (37), könnte man annehmen, daß die Leber in einer solchen Situation nicht imstande ist, genügend Trägerglobulin für Eisen zu bilden, und daß aus diesem Grunde die anfängliche Hypersiderinämie nicht mehr aufrechterhalten werden kann und das Eisen an einem noch unbekannten Ort abgelagert wird. Jedoch ist zu bedenken, daß eine Verminderung der Eisenbindungskapazität des Serums auch bei entzündlichen Prozessen anderer Art vorkommt (37).

Bei der Hepatitis ist die Eisenbindungskapazität teils erhöht (37;114-118), teils normal (114;119;120), teils erniedrigt (121) gefunden worden.

5. Beziehungen zwischen RES, SES und Anwendung ionisierender Strahlen

Zwischen RES und SES bestehen enge funktionelle Beziehungen: Wird das RES aktiviert, so lagert es vermehrt Eisen an. Infolgedessen sinkt der SES. Das umgekehrte gilt für eine Hemmung des RES. Der SES erlaubt also Rückschlüsse auf den Funktionszustand des RES. Die Anwendung ionisierender Strahlen führt zu Veränderungen im RES, und zwar nicht im Sinne einer Aktivierung. Denn die Speicherungsfähigkeit des RES für Fe ist dann geringer. So konnte A. RUMMEL in Tierversuchen unter Bestrahlung feststellen, daß der Anstieg des SES der Strahlendosis proportional war (81).
Auch beim Menschen findet sich nach Röntgenbestrahlung Ferritin im Serum. Dabei blieb ungeklärt, ob dieses aus einschmelzenden Lymphdrüsen, die normalerweise Ferritin enthalten, oder aus dem Knochenmark stammte, da die Bestrahlung im Bereich des Halses und der oberen Mediastinum durchgeführt wurde (63).

6. Die Eisenbindungskapazität (EBK)

ist diejenige Anzahl gamma Eisen, die von dem in 100 ml Serum vorhandenen TR maximal gebunden werden können, also das maximale SE (Normalwert 250-400 γ%) (23).
Das SE, von HEILMEYER u. Mit. als säurelösliches, proteingebundenes Eisen im Plasma definiert, umfaßt nicht nur das TR-gebundene, sondern auch das im Ferritin verankerte, bei der Heilmeyerschen Bestimmungsmethode ebenfalls freiwerdende Eisen, ferner das Eisen kurz vorher parenteral zugeführter Eisenkomplexe vom Typ des Eisensaccharans und Dextraneisens. Serumeisen (SE) und Transferrineisen (FeTR) sind daher zwei verschiedene Begriffe. Ihre Werte jedoch sind - unter den entsprechenden Voraussetzungen - praktisch gleich (82;83).
Die Differenz: EBK minus SE wird als latente Eisenbindungskapazität bezeichnet. Dies ist somit ein Maß dafür, wieviel γ% Eisen das vorhandene Transferrin noch hätte zusätzlich aufnehmen können.
Die Bestimmung der EBK kann auf physikalischem, chemischem und autoradiographisch-elektrophoretischem Wege erfolgen. Die von den verschiedenen Autoren ermittelten Normalwerte stimmen dabei recht gut überein. So fanden nach der Methode SCHADE und CAROLINE, die auch von uns angewandt wurde, CARTWRIGHT und WINTROBE 359 ± 30,9 als Mittelwert (biologischer Streuungsbereich 306-429), VENTURA und KLOPPER 328 (241-430), RATH und FINCH 300 (224-432), KONITZER u. Mit. 296 (258-334) gamma % Fe. - Nach der Methode LAURELL fanden Laurell 315 (245-400), LANGE 299 ± 29,8 (245-360) und BRENDSTRUP 310 ± 28 gamma % (37).

1. Alimentäre Faktoren

Ein alimentärer Eisenmangel wird nur bei Frauen vor der Menopause und bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen, die künstlich mit verdünnter Kuhmilch ernährt werden, beobachtet (1;85) (167). Bei ihnen ist die Spanne zwischen Bedarf und tatsächlich verwertbarer Zufuhr schon physiologischerweise nicht sehr groß. Tritt nun noch eine ungenügende Eisenzufuhr mit der Nahrung hinzu, so muß hieraus ein Eisenmangel resultieren.
Die Eisenzufuhr ist besonders dann stark erniedrigt, wenn eine relative Eisenarmut der Nahrungsmittel infolge Eisenarmut des Bodens zusammentrifft mit einer einseitigen Kost, nämlich einer Bevorzugung von Lebensmitteln, deren Eisengehalt entweder an sich schon gering oder für den Organismus schlecht ausnutzbar ist (85).
Der Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel wird wie folgt angegeben (85):

geringer Gehalt (0-10 ppm)*)	frisches Obst, Frisches Gemüse, Weißbrot, Teigwaren, Kartoffeln, Reis, Milch, Käse, Fette, Zucker
mäßiger Gehalt (10· 15 ppm):	Vollkornerzeugnisse, Hafererzeugnisse, Fleisch, Fische
guter Gehalt (50-100 ppm) :	Trockene Hülsenfrüchte, Kleie, Eigelb
sehr guter Geh. (über 100 ppm:	Leber, Tee, Kakao.

Eine alimentäre Prophylaxe des Eisenmangels ist also möglich durch Bevorzugung einer vielseitigen Kost, die auch pflanzliche Nahrungsmittel, besonders auch Vollkornerzeugnisse, enthalten soll. Da eine vielseitige Ernährung stets eine gewisse Höhe des Einkommens voraussetzt, ist die Eisenversorgung der ärmeren Schichten sehr gefährdet. In den USA werden auch bei der ärmsten Bevölkerung 12 mg/die nicht unterschritten, wohl aber in England (11 mg/die) und vor allem in Indien (9 mg) (85).
Bei der Diskussion über die Frage, ob ein alimentär bedingter Mangel an Spurenelementen unter den heutigen Lebens- und Ernährungsbedingungen zu befürchten ist, wird dies für die lebenswichtigen Spurenelemente durchwegs verneint, während das Eisen davon ausgenommen wird (167). Als optimale, wünschenswerte Tageszufuhr werden 12 mg (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Food and Nutrition Board der USA), im Wachstumsalter sowie bei menstruierenden und stillenden Frauen 15 mg/die empfohlen (167).

2. Resorptionsstörungen

Nach einer Magenresektion ist neben der Verringerung der sekretorischen und resorptiven Oberfläche die Passage der Nahrung im Magen-Duodenum-Bereich beschleunigt. Hierunter leidet nicht nur die Ausnutzung des Nahrungseisens, sondern auch die Rückresorption derjenigen

*) ppm = gamma/g

u. U. beträchtlichen Eisenmengen, die mit der Galle ausgeschieden werden können (3).
Das gleiche gilt für solche Funktionsstörungen des Magen-Darmepithels, die etwa durch Entzündung, altersbedingte Minderleistung, Eisenmangel, Wurmbefall und langdauernde Durchfälle, z. B. auf dem Boden einer Sprue, Ruhr oder Steatorrhoe zustandekommen und mit Dystrophie und Atrophie des Epithels einhergehen können.

3. Vermehrter Eisenverlust

Wiederholte Blutspenden, Blutungen, insbesondere Dauerblutungen (chronisches Ulcus, Hiatushernien, Ösophagusvarizen, Hämorrhoiden, maligne und benigne Tumoren besonders des Digistionstrakts, Morbus Osler, ulceröse Colitis etc), ferner mangelnde Rückresorption des durch die Leber ausgeschiedenen Eisens sind mit unphysiologisch hohem Eisenverlust verknüpft (56).

4. Vermehrter Eisenbedarf

entsteht bei erhöhtem Eisenverlust, ferner auch ohne diesen bei neoplastischen und infektiösen Prozessen. Hierbei kommt dem Eisen in Form des Hämosiderins eine Entgiftungsfunktion zu (86).

5. Der Eisenmangel

a) Der larvierte Eisenmangel

kommt dadurch zustande, daß bei einer negativen Fe-Bilanz des Organismus die Hb-Synthese bis zur nahezu völligen Erschöpfung der Eisendepots und ohne Rücksicht auf die Eisenversorgung der Gewebe aufrechterhalten wird (87). Die eisenhaltigen Fermente nehmen in ihrer Menge dadurch ab, daß ihre Synthese gegenüber dem mit größerer Geschwindigkeit verlaufenden Hb-Aufbau ins Hintertreffen gerät (3). Die Folge ist eine allgemeine Zellkatalysatoreninsuffizienz (3), deren Symptomatik begreiflicherweise außerordentlich mannigfaltig und wechselnd ist. Denn da die Störung jede Zelle betrifft, wird sie sich zunächst und vorzugsweise an den Organen auswirken, die einen locus minoris resistentiae der Patienten darstellen.
In diesem larvierten, latenten oder präanämischen Stadium des Eisenmangels sind das Blutbild und der Serumeisenspiegel normal oder nur leicht erniedrigt. Man kann daher aus normalen Hb-Werten nicht auf eine ausreichende Eisenversorgung schließen. Durch Beobachtung des SES nach oraler Eisengabe läßt sich ein latenter Eisenmangel meist exakt nachweisen.

b) Der manifeste Eisenmangel

Erst kurz vor der Erschöpfung der Eisendepots (87) treten charakteristische Veränderungen des roten Blutbildes auf. Es entsteht eine hypochrome, mikrozytäre Anämie mit geringer Poikilozytose und Anisozytose. Auch Target-Zellen können erscheinen. Als sichtbares Zeichen der gedrosselten Erythropoese sind die Retikulozyten vermindert.
Sehr häufig ist auch der Serumeisenspiegel erniedrigt.
Dieser Zustand wird als manifester Eisenmangel bezeichnet. Sein Frühstadium ist der latente Eisenmangel (3).

c) Die klinischen Erscheinungen des Eisenmangels

sind sehr mannigfaltig. Sie lassen sich unterteilen in objektive und subjektive:

I. Objektive Symptome
   a) Epithelsymptome
      1. Fingernägelveränderungen
      2. Haarwuchsstörungen
      3. Mundwinkelrhagaden
      4. Atrophie der Zungenschleimhaut
      5. Atrophie und Hyperkeratose der Schleimhaut des Oesophagus, des Epi- und Hypopharynx
      6. Atrophie der Magenschleimhaut mit Versiegen der Salzsäureproduktion
      7. Atrophie der Vaginalhaut
   b) Durchfälle
   c) Subfebrilität
   d) Hochgradige Anfälligkeit gegenüber banalen Infekten, vor allem im Kindesalter
   e) Wachstumsstörungen bei Kindern
   f) Latente Tetanie
   g) Störungen der orthostatischen Kreislaufregulation
   h) Dumping-Syndrom

II. Subjektive Symptome
   a) die Eisenmangeladynamie
   b) verminderte geistige Leistungsfähigkeit
   c) Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen
   d) vermehrtes Schlafbedürfnis, seltener Schlaflosigkeit
   e) Engigkeit auf der Brust, Herzklopfen, Kurzatmigkeit nach geringster Anstrengung
   f) Depressionen
   g) Zungenbrennen (selten)
   h) nur in schweren Fällen: Plummer-Vinson-Syndrom und Heiserkeit
   i) schlechtes Befinden in Höhenlagen
   j) verzögerte und ungenügende Adaption an das Höhenklima
   k) Appetitlosigkeit

ad I.: Bei der Erörterung der objektiven Eisenmangelerscheinungen ist vor allem darauf hinzuweisen, daß nicht alle bei dem gleichen Patienten gleichzeitig vorhanden sein müssen. Vielmehr treffen wir sie von Fall zu Fall in variabler Kombination an.
Am häufigsten sind die verschiedenen Epithelsymptome zu beobachten, von denen an erster Stelle die bekannten trophischen Fingernagelveränderungen zu nennen sind. Diese können die Kranken u. U. erheblich in ihrer körperlichen Arbeit behindern. Die Nägel sind brüchig, leicht einreißbar, klein und weich. Sie zeigen eine Längs- u. Querrillung und neigen zur lamellenartigen Aufsplitterung. Das Wachstum der Nägel ist verlangsamt. Die physiologische Wölbung kann verlorengehen oder sogar in die Koilonychie übergehen.
Die Koilonychie findet sich in der Regel nur bei schweren manifesten, chronischen Eisenmangelzuständen und auch da nur bei schwer arbeitenden Frauen, und zwar meistens am Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand, die ja der schwersten Belastung ausgesetzt sind.

Diese Beobachtung weist darauf hin, daß derartige schwere Deformationen außer Eisenmangel noch Mikrotraumen zur Voraussetzung haben.
Die trophischen Fingernägelveränderungen sind zwar von großer diagnostischer Bedeutung, jedoch nicht für Eisenmangel pathognomonisch. Sie können auch als Folge eines Vitamin-B-Mangels auftreten. Angesichts der engen funktionellen Beziehungen, die zwischen den Fermenten mit der prosthetischen Gruppe aus dem Vit.-B-Komplex (Flavinenzyme, DPN, TPN) und den eisenhaltigen Fermenten bestehen, ist dies auch durchaus verständlich.
Die gleichen Störungen können auch die Folge eines Hypopituitarismus sein. Es ist denkbar, daß die Erniedrigung des Grundumsatzes, mit der diese Krankheit einhergeht, zwar hormonal, aber über eine Verminderung des Gehaltes der Gewebe an eisenhaltigen Fermenten zustandekommt, da die oxydoreduktiven Vorgänge weitgehend durch diese gesteuert werden. Dabei könnte die Menge des Depoteisens durchaus normal sein (3).
Somit wären die trophischen Fingernagelveränderungen zwar nicht für Eisenmangel, aber für eine Insuffizienz der Zellkatalysatoren pathognomonisch.

Die trophischen Störungen des Haarwuchses äußern sich in Trockenheit, Brüchigkeit, Aufsplitterung, Ausfall und verlangsamtem Wachstum. Auch ihnen kommt eine hohe diagnostische Bedeutung zu.

Seltener sind die schmerzhaften und oft nässenden Mundwinkelrhagaden. Sie entstehen durch Atrophie der Lippenschleimhaut im Zusammenwirken mit der besonderen mechanischen Belastung, der die Mundwinkel ausgesetzt sind. Sie müssen nicht immer beidseitig vorhanden sein. Ihr Auftreten läßt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Eisenmangel schließen. Mundwinkelrhagaden kommen noch im Rahmen der Ariboflavinose vor.

Zu den Epithelsymptomen gehören ferner die chronische Entzündung, Atrophie oder nur funktionelle Schädigung der Schleimhaut der Zunge, des Pharynx, des Ösophagus, des Kehlkopfes, des Magen-Darm-Kanals und der Vagina.

Das Plummer-Vinson-Syndrom, eine sideropenische Ösophagusschleimhautatrophie, die mit einer schmerzhaften Dysphagie einhergeht, kommt bei larviertem Eisenmangel sehr selten oder gar nicht vor. ROTH u. JASINSKI (3) sahen es nur bei schweren hypochromen Eisenmangelanämien. Röntgenologisch ist es an dem Auftreten von Spasmen am Ösophagus erkennbar, insbesondere eines Einschnürungsringes am Ösophagusmund. Ähnliche Symptome können auch durch Mangel an Vitamin B_2, ferner zusammen mit Trockenheit und Reizung der Konjunktiven und der Nasenschleimhaut beim Sjögrenschen Symptomenkomplex auftreten (151).
Die trophisch bedingten Veränderungen an der Schleimhaut des Schlundes und Kehlkopfes gehören zu den seltensten Manifestationen des Eisenmangels. Die Schleimhaut ist zunächst lediglich trocken, verdickt und hyperkeratotisch. Diese Veränderungen sprechen auf Eisentherapie gut an. Bei länger dauerndem Eisenmangel kann es dagegen zur Ausbildung irreversibler narbiger Strikturen und membranöser, die Ösophaguslichtung durchquerender Bänder kommen. Der Befall der Stimmbänder führt zu chronischer Heiserkeit.

Unter den Epithelschädigungen des Magen-Darm-Kanals ist besonders die Atrophie der Magenschleimhaut mit Anazidität des Magens hervorzuheben (in 60% der Fälle nach 125). Dabei erhebt sich die Frage, ob diese Schleimhautatrophie des Magens Folge oder Ursache des Eisenmangels ist. Verschiedene Autoren (3;125;150) haben in neuerer Zeit die Schleimhautatrophie als Folge des Eisenmangels gedeutet, zumal auch bei nachgewiesener anazider

chronischer atrophischer Gastritis die Eisenresorption nicht gestört zu sein braucht (3).
Verständlicherweise wird aber die durch Fe-Mangel atrophisch gewordene Magenschleimhaut im allgemeinen - besonders wegen des Fehlens der Salzsäure, aber auch wegen der verringerten Fähigkeit des Magens, Eisen zu resorbieren- wieder die Resoption des Nahrungseisens verschlechtern. Hierdurch schließt sich ein circulus vitiosus.
Daß dieser aber auch unterbrochen werden kann, beweist die Beobachtung, daß bei manchen Eisenmangelzuständen die Resorption des Eisens zunächst schlecht ist, sich aber unter Eisentherapie bessert (89;3).
Es ist denkbar, daß der chronische Eisenmangel auch die Funktion des Dünndarmepithels, also des vornehmlichen Eisenresorptionsorgans, schädigt. Auch hier würde sich dann ein analoger circulus vitiosus ausbilden.

Die Durchfälle erklären sich zwanglos aus der Funktionsstörung des Magen-Darmepithels.

Weiterhin finden sich häufig subfebrile Temperaturen. Mit latenten Infekten haben sie nichts zu tun. Vielmehr sind sie Ausdruck des abwegigen Zellstoffwechsels des eisenverarmten Organismus (3).

Eisenarme Kinder sind gegenüber banalen Infekten in erhöhtem Maße anfällig. Besonders prädisponiert sind sie für Erkrankungen der Luftwege wie Bronchitis, Pharyngitis und Angina (88). Hierbei handelt es sich offenbar um das Zusammentreffen einer lokalen Abwehrschwäche der betreffenden Schleimhäute, die auf die Epithelschädigung zurückgeht, mit einer allgemeinen, die sich aus der wichtigen Bedeutung des Eisens für die Infektabwehr überhaupt ergibt (s.u.).

Die Geburtsdauer ist bei anämischen Erstgebärenden im Mittel um 32%, bei Mehrgebärenden um 21% gegenüber dem Mittel gesunder Gravider verlängert (124). THEDERING (125) empfiehlt bei allen Graviden mit Zeichen einer Adynamie eine monatelange Eisenbehandlung mit 40-60 mg/die und konnte hierdurch auffallend leichte Geburten erzielen. Ebenfalls wurden Fundusblutungen in der Schwangerschaft, aber auch außerhalb der Gravidität, erfolgreich mit Eisen behandelt. Die Blutungen wurden resorbiert und traten nicht mehr auf (126).

BICKENBACH (165;166) führt manche Fälle von Fluor vaginalis, die eventuell mit gesteigerter Bereitschaft zu Genitalblutungen einhergehen, auf einen Eisenmangel zurück.

Auch bei Wachstumsstörungen von Kindern, Störungen der orthostatischen Kreislaufregulation, Dumpingsyndrom und latenter Tetanie werden Zusammenhänge mit einem Eisenmangel vermutet (3).

ad II. Auch die subjektiven Symptome müssen nicht immer vollzählig auftreten. Die häufigsten sind Müdigkeit, Schlappheit trotz ausreichenden Schlafes und nur normaler körperlicher Betätigung, ferner mangelnde Konzentrationsfähigkeit, alles Erscheinungen, die bereits am Morgen auftreten. Oft wird auch über Kopfschmerzen geklagt. Sie können aber auch fehlen. Das gleiche gilt für die Appetitlosigkeit, die sich besonders gern im Kindesalter bemerkbar macht, aber auch bei Erwachsenen nicht selten ist. Die hiermit verbundene Einschränkung der Eisenzufuhr ist nicht ungefährlich, da sie den Eisenmangel und damit möglicherweise wiederum die Appetitlosigkeit und Resorptionsstörungen verstärkt.

In der Regel ist das Schlafbedürfnis vermehrt, Schlaflosigkeit kommt aber hin und wieder auch vor. Andere Patienten wiederum suchen wegen des Gefühls der Engigkeit in der Brust, wegen Herzklopfen oder Kurzatmigkeit den Arzt auf, in der Meinung, an einer schweren Herzkrankheit zu leiden. Diese Allgemeinerscheinungen des Eisenmangels nehmen den Patienten oft schwer mit. Denn was ihnen an akuter Bedrohlichkeit abgeht, ersetzen sid durch ihre Dauer. Daher können sie zum Ausgangspunkt von Depressionen werden. Sie sind ihrer Natur nach so unspezifisch, daß sie durch den Arzt oft als in den Symptomenbereich der Hysterie oder vegetativen Dystonie gehörig abgetan werden.

d) Das Verhalten des Serumeisens (SE) beim Eisenmangel

Der Serumeisenspiegel (SES) ist bei manifesten, hypochromen Eisenmangelanämien sehr häufig erniedrigt (unter 75 %), da der Abbau des Hb entsprechend verringert ist und das SE besonders von der Größe des Hb-Abbaus bestimmt wird.
Bei präanämischen und nicht-anämischen Sideropenien kann er durchaus normale Werte zeigen (3). Sein diagnostischer Wert ist daher für sich allein genommen gering (7). Nach peroaler Belastung dagegen steigt bei verminderter Fe-Reserve der SES infolge größerer Resorption erheblich an, was man als sog. Eisensog bezeichnet. Der Maximalwert wird dabei nach 2-5 Stunden erreicht, der Dreistundenwert wird gemessen. Bei nichtsideropenischen, gesunden Individuen ist der Anstieg gering, da diese das Fe kaum resorbieren.
Während eines Infektes oder beim Ca steigt der SES im allgemeinen auch bei guter Resorption nach Fe-Zufuhr wenig an, da das Eisen sogleich nach der Resorption aus dem Blut in das aktivierte RES abwandert.
Ist die Resorption allerdings durch resorptionshemmende Störungen des Magendarmrohres selbst beeinträchtigt, so ist die perorale Eisenbelastung zur Erkennung des latenten Eisenmangels nicht geeignet. Hier führen Untersuchungen mit Fe^{59} weiter, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden soll.

e) Verhalten der EBK

Ein sehr verläßliches eZeichen für einen Fe-Mangelzustand ist nach Ansicht vieler Autoren die Erhöhung der latenten EBK. Dies dürfte auch für Fälle zutreffen, die nur alimentär oder durch Eisenverluste bedingt sind, nicht aber für solche, bei denen noch andere Umstände mit im Spiel sind, etwa ein Infekt, eine Lebererkrankung oder ein Ca. Bei Eisenmangel durch Blutverlust ist der Eisenspiegel normal oder erniedrigt, die latente EBK erhöht, bei Infekten oder Tumoren sind beide erniedrigt. Damit lassen diese beiden Krankheitsgruppen, die jeweils einen niedrigen SE-Wert aufweisen können, sich auch stoffwechselmäßig differenzieren.

5. Der Eisenmangel bei Karzinomen, insbesondere beim Genitalkarzinom und seine Ursachen

Maligne Tumore führen besonders dann, wenn sie mit Nekrosen einhergehen, in gleicher Weise wie Infekte und hochgradige allergische Reaktionen zu tiefgreifenden Veränderungen des Eisenstoffwechsels:
Trotz erhöhter Resorption ist der SES erniedrigt, ebenso der TR-Spiegel.

Aus der Blutbahn wandert das Eisen beschleunigt in die Zellen des offenbar aktivierten RES ab, in denen es vorzugsweise als Hämosiderin gespeichert wird und in dieser Form toxische Gewebszerfallprodukte entgiftet. Der Eiseneinbau ist zwar relativ d.h. im Verhältnis zum Plasmaeisen-Umsatz (plasma-iron-turnover) vermindert, aber in absoluten Werten beträchtlich erhöht, nämlich um 218% (beim Infekt: 35%). Hierdurch wird die Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer kompensiert (bei Gesunden 100, bei malignen Tumoren 41, im Infekt 66 Tage) (86).
Noch mehr ist der Umsatz des Nicht-Hb-Eisens (Zellhämine, Speichereisen) gesteigert, und zwar um 450% (im Infekt 64%).
Der Eisenbedarf, der aus der abnormen Speicherung des Eisens im RES wie auch aus den oft erheblichen Blutverlusten, die besonders häufig bei Genital-Tumoren vorkommen, resultiert, ist in der Regel, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien, so groß, daß er nicht durch gesteigerte Resorption gedeckt werden kann. Die Folge ist ein relativer d.h. auf den vermehrten Bedarf zu beziehender Eisenmangel. Dieser wird zunächst latent bleiben und schließlich in das manifeste Stadium eintreten.
Der krebskranke Organismus mobilisiert also durch die Aktivierung des RES die ihm zur Verfügung stehenden unspezifischen Kräfte, und zwar so sehr, daß hierunter schließlich physiologische Funktionen (Hb-Synthese, Zellhämine) leiden. Daher unterstützt man mit einer Eisenmedikation sowohl die Aktivierungsvorgänge als auch die Hb-Regeneration (86).

E. Die Technik der Serumeisen-Bestimmung

Das Serumeisen wurde nach der von HEILMEYER und PLÖTNER angegebenen Methode als o-Phenanthrolin-Ferro-Komplex bestimmt:

2 ml Serum werden zur Ansäuerung mit 1 ml 10%-iger HCl versetzt. Anschließend wird mit 2 ml 20%-iger Trichloressigsäure enteiweißt. Nach Umrühren mit einem Glasstab wird 20 Minuten bei 2500 U/min zentrifugiert. Von der überstehenden Flüssigkeit werden 3 ml in ein bei 4,2 ml markiertes Kahnröhrchen pipettiert, dann 3 Tr. p-Nitrophenol (1%) als Indikator zugegeben. Mit Ammoniak (20%) wird vorsichtig bis zur Gelbfärbung, d.h. bis zur Neutralisation titriert.
Dann werden tropfenweise 7 Tropfen Ascorbinsäure (10%) zugegeben.

Nach 10 Min. werden 3 Tr. o-Phenanthrolin hinzugefügt. Langsam bildet sich nun der lachsrote o-Phenanthrolin-Ferro-Komplex. Bis zur Marke 4,2 wird mit aqua bidest. aufgefüllt, durchgeschüttelt und alles 30 Min. stehengelassen. Nochmaliges scharfes Zentrifugieren über 5 Min. zur Sedimentierung evtl. noch vorhandener Eiweißflocken.
Der Eisengehalt wird frühestens 20 Min. nach Zusatz des o-Phenanthrolin mit dem Elko-III-Photometer (Filter Cd S53) bestimmt. Es wird gegen aqua bid. abgelesen.
Etwa 10-15 SE-Bestimmungen wurden in einem Arbeitsgang durchgeführt, wobei 2 Leerwerte, bestehend aus den bis zur Marke 4,2 mit aqua bid. aufgefüllten verwendeten Reagenzien, mitliefen. Jede Bestimmung wurde doppelt ausgeführt. Von dem Mittelwert dieser beiden Bestimmungen wurde der Mittelwert der beiden Leerwerte abgezogen.

F. Die Technik der Bestimmung der Eisenbindungskapazität (EBK) nach SCHRADE u. CAROLINE

2 ml Serum werden mit 3 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung verdünnt und die Lichttransmission im Elko-II-Photometer bei Filter S53 ohne Blende gegen einen Blindwert aus ebenfalls 2 ml des Serums und 3 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gemessen. Dann wird von einem Eisenstandard, - 14 mg Eisen $^{2+}$ -Ammoniumsulfat x 6 H_2O + 90 ml aqua dest. + 0,5 ml normale Essigsäure auf 100 ml auffüllen - der 20 gamma Eisen pro ml enthält, 0,05 ml zugesetzt. Das entspricht 1 γ Fe auf 2 ml Serum oder 50 auf 100 ml.
Die Cuvette wird gut geschüttelt, 2 1/2 Min. stehengelassen und hierauf wird abgelesen.
Enthält das Serum ungesättigtes, eisenbindendes Protein, so bildet dieses mit dem frisch zugesetzten Eisen einen lachsroten Komplex, wodurch die Lichttransmission herabgesetzt wird. Man fügt nun solange 0,05 ml des Eisenstandards zu, bis keine weitere Farbintensitätsänderung mehr erfolgt, d. h. bis die Transmission konstant bleibt.

Beispiel:

Serumeisen:	64 γ%
ungesättigtes Eisenbindungsvermögen:	300 γ%
Gesamt-EKB	364 γ%

Bei jedem Arbeitsgang wurden etwa 10-15 EBK-Bestimmungen durchgeführt, wobei 2 Leerwerte (2 ml aqua bidest. + 1 ml HCl + 2 ml Trichloressigsäure) mitliefen.

G. Die perorale Eisenbelastung

hat sich als eine zuverlässige Untersuchungsmethode zur Erkennung des larvierten Eisenmangels erwiesen. Wie oben ausgeführt, bedingt die Verarmung der Eisendepots und -verbrauchsstätten einen sehr ausgeprägten "Eisensog", wenn peroral leicht resorbierbares Eisen angeboten wird. Das bedeutet, daß nach peroraler (standardisierter) Eisenzufuhr der nüchtern bestimmte Serumeisenwert in den ersten 2-5 Stunden nach der Eisengabe bedeutend stärker ansteigt als bei einem Organismus, der eine ausgeglichene Eisenbilanz aufweist. Das Maximum des Anstieges liegt bei etwa 3 Stunden nach der Eisenzufuhr, wie aus der Literatur hervorgeht und auch unsere eigenen Erfahrungen bestätigen.
Normalerweise, also beim nicht im Eisenmangel Befindlichen, steigt der SES von einem mittleren Nüchternwert von etwa 100-110 γ% nach peroraler Gabe von 4 Dragées Ferrlecit (= 264 mg Fe^{2+}- und Fe^{3+}Komplex) nur mäßig an, weil nur wenig resorbiert wird. Der Dreistundenwert liegt dann höchstens um 50-70% höher, während seine Erhöhung auf 200% des Nüchternwertes, also auf etwa 200 γ% und darüber, beweist, daß ein Eisenmangelzustand vorliegt. Die Forderung, es müsse eine Erhöhung des Ausgangswertes um 100% eintreten, um den Eisenmangel zu beweisen, ist von uns willkürlich aufgestellt worden. Sie bewährte sich als Unterscheidungskriterium gut und dürfte auch mit den Erfahrungen von JASINSKI-ROTH u.a. ziemlich übereinstimmen.
Während die oben beschriebene Erhöhung des Serumeisenwertes nach dieser sog. peroralen Eisenbelastung einen Fe-Mangel und gleichzeitig eine ungestörte Resorption beweist, kann das Ausbleiben der SE-Erhöhung nach Belastung noch nicht das Gegenteil aussagen, da hieran auch andere Faktoren als alleinige oder als Teilfaktoren beteiligt sind.
Der SE-Anstieg kann trotz FE-Mangels ausbleiben, wenn

a) die Resorption gestört ist oder
b) die Leber den größten Teil des ihr mit dem Pfortaderblut zuströmenden Eisens abfängt und somit im Venenblut nur mehr wenig Fe erscheint oder
c) das Eisen nach Passage der Leber übermäßig rasch aus der Blutbahn verschwindet.

Über Resorptionsstörungen und deren Ursache wurde oben ausführlich diskutiert. Die unter b) erwähnte Möglichkeit tritt dann ein, wenn die Leber selbst hochgradig an Eisen verarmt ist oder wenn infolge eines Infekts oder eines malignen Tumors das RES und damit die Leber als dessen Hauptvertreter in besonderem Maße Eisen an sich reißt, um es zu stapeln.
Die Möglichkeit unter c) ist dann gegeben, wenn die Leber selbst nicht sehr stark Eisen retiniert - vielleicht weil sie infolge einer Erkrankung dazu nicht in der Lage ist -, das RES des übrigen Organismus aber sehr schnell Eisen bindet, bevor es im Dreistundentest nachgewiesen wird.

Dies war auch bei mehreren Fällen von Infekt- und Tumoranämien von JASINSKI der Fall, der im 1-Stundentest bei diesem deutlich höhere SE-Werte fand als nach 3 Stunden, was bei Eisenverlustanämien fast nie der Fall war.

H. Die kombinierte Kobalteisentherapie bei malignen Tumoren

I. Die therapeutische Bedeutung des Eisens beim Ca-Kranken

erschöpft sich nicht in einem bloßen Erwatz derjenigen Eisenmenge, die gegenüber dem Gesunden infolge stärkeren Verlustet oder geringerer Aufnahme im Gewebe und Blut fehlt. Vielmehr kommt es darauf an, auch den zusätzlichen Bedarf an Eisen, der sich beim Ca-Kranken aus der Entgiftungsfunktion des Eisens ergibt, zu decken. Daher kann ein tumortragender Organismus auch dann therapiebedürftig sein, wenn die Eisenresorption intakt und der Eisenverlust nicht größer ist als beim Gesunden, der Gesamteisengehalt des Organismus also normal groß ist.
Die Therapie muß solange durchgeführt werden, bis das Eisendefizit gedeckt ist. Dieses setzt sich aus den Eisenmengen zusammen, die zur Synthese des fehlenden Hämoglobins, zur Behebung der Zellkatalysatoreninsuffizienz, zur Auffüllung der Eisendepots und zusätzlich zur Entgiftung erforderlich sind. Zusätzliche Dauerblutungen oder chronische Unfähigkeit, Eisen in genügender Menge aus der Nahrung zu resorbieren, zwingen zur Dauertherapie.
Trotz des Vorliegens eines Ca kann eine konsequent durchgeführte orale oder i.v. Eisentherapie erstaunliche Erfolge zeigen. Diese präsentieren sich sowohl am Blutbild als auch an einer klinischen Besserung des Allgemeinzustandes, worauf wir weiter unten noch eingehen werden.

II. Die therapeutische Bedeutung des Kobalts

Bei malignen Tumoren treten häufig Anämien auf, deren Therapie mit Eisen selbst mit hohen i.v. applizierten Dosen erfolglos ist und die man daher als eisenrefraktär bezeichnet. In selteneren Fällen mag diese Erscheinung ihre Ursache in seinem weitgehenden Ersatz des erythropoetischen Apparates durch ausgedehnte Knochenmarksmetastasen haben. Für den Regelfall dagegen kommen zwei andere Mechanismen in Betracht: der aktivierte Zustand des RES und die toxische Hemmung des Knochenmarks.
Von dem bei Tumoren wie auch bei Infekten aktivierten RES wird das Eisen so stark abgefangen und fixiert, daß im oralen Eisenbelastungsversuch eine flache Serumeisenkurve resultiert und sich der häufig erniedrigte Serumeisenspiegel auch durch hohe i.v. Eisengaben nicht auf sein normales Niveau heben läßt. Dieses Haftenbleiben des Eisens an den Organen des RES, und zwar insbesondere an Milz und Leber, bringt zwangsläufig eine schlechtere Eisenversorgung des Knochenmarks mit sich, so daß hierunter die Erythropoese leidet.
Führt man nun beim Vorliegen eines Ca sehr große Eisenmengen i.v. zu, so ist damit zu rechnen und zu befürchten, daß es zu einer Hämosiderose des RES kommt. Das gleiche gilt grundsätzlich für die orale Eisenzufuhr in relativ großen Dosen und über lange Zeit. Wenn das Knochenmark trotz dieser Überschwemmung des Organismus mit Eisen das Hämoglobin und damit auch die Erythrozyten nicht in genügendem Maße aufbaut und eine Anämie bestehen bleibt, so fragt man sich, weshalb das Eisen nicht vom Knochenmark utilisiert wird.
Hier ist an eine humoral erfolgende Schädigung bzw. Hemmung der Knochenmarksaktivität zu denken, die es berechtigt erscheinen ließ, nach

einem Stimulans des Knochenmarks zu suchen, das gleichzeitig mit Eisen gegeben werden kann. Nachdem bekannt war, daß Kobalt das stärkste erythropoetische Reizmittel ist (1), das beim Gesunden eine Polyglobulie erzeugen kann, führte man es in die Anämienbehandlung zusammen mit Eisen ein (156-163). Über Erfolge der Kobalteisentherapie bei Tumoranämien berichten WEISSBECKER (152;166), WOLFF (154;167), WILBERG (168) und ESSER mit LÄMMLER (158). Das Kobalt als Spurenelement wirkt physiologischerweise beim Menschen lediglich in der Form von Vitamine B_{12} und zwar am stärksten in der Form des Cyanocobalamins, dem bekanntesten Vertreter der Cobalamine. Auf Einzelheiten der Vitamin-B_{12}-Wirkung kann hier nicht eingegangen werden, doch sei erwähnt, daß auch große Mengen dieses Vitamins bei einem Gesunden keine Polyglobulie erzeugen können. Co als Spurenelement ist für den Menschen lediglich in Form von Vitamin B_{12} lebenswichtig, doch kann der Mensch ebenso wie andere nichtwiederkäuende Säugetiere das Vitamin B_{12} nicht selbst bilden, sondern ist auf seine Zufuhr durch die Nahrung angewiesen. Vitamin B_{12} kann nur von Mikroorganismen synthetisiert werden, die dazu als Baustein Co benötigen. Wiederkäuer beziehen ihr Vitamin B_{12} von den Rumenbakterien ihres Magendarmkanals und sind somit auf die Zufuhr von Co zur Deckung des Bedarfs ihrer Darmbakterien angewiesen. Somit tritt bei Wiederkäuern auf kobaltarmen Weideböden eine Kobaltmangelkrankheit auf, die als Coast-Disease bezeichnet wird und mit einer mikrozytären oder normozytären Anämie einhergeht. Dieser Kobaltmangelzustand läßt sich allein durch oral verabreichte Co-Salze beheben. Parenterale Applikation ist erfolglos. Ob dies allein mit einer Verbesserung der B_{12}-Synthese durch die Darmbakterien zusammenhängt oder ob noch andere Faktoren dabei im Spiele sind, steht noch offen.

Über Co und seine Wirkung auf die Erythropoese gibt es zahlreiche Beobachtungen, doch haben sich die Ansichten über den Mechanismus dieser Wirkungen im Laufe der Jahre gewandelt. Co vermag nicht nur bei Gesunden das Knochenmark bis zur Entstehung einer Polyglobulie zu stimulieren, sondern auch bei eisenrefraktären Anämien die Erythropoese zu steigern (158); dazu ergaben tierexperimentelle Untersuchungen, daß kleine Kobaltdosen zuerst das körpereigene Depoteisen mobilisieren, höhere Dosen eine vermehrte Eisenresorption mit erheblicher Ferritinvermehrung im Dünndarm bewirken und toxische Dosen - allerdings nur bei gleichzeitiger Eisengabe - zu einer Hämosiderose der Milz führen. Alleinige Kobaltgaben führen zu einer Diskrepanz der roten Blutwerte, die sich in einem Absinken des Färbeindexes bemerkbar macht. Die Hämoglobinopoese bleibt also wegen des lokal im Knochenmark-Blut-System herrschenden Eisenmangels hinter der durch Co forcierten Erythropoese zurück.

Bei der Entstehung der Kobaltpolyglobulie sind zwei Phasen zu unterscheiden: Die primäre beruht auf einer Adrenalinmobilisation. Hierdurch entleert sich das eingedickte Depotblut (152). Die sekundäre ist die Folge einer echten Steigerung der Erythropoese. Auf welchem Wege diese zustande kommt, ist noch Gegenstand von Diskussionen.

Die Annahme, Co führe zu einer Senkung der O_2-Kapazität des Hämoglobins oder zu einer gesteigerten Methämoglobinbildung, konnte widerlegt werden (153).

Co-Ionen bilden mit freien Sulfydrylgruppen und enolisierbaren Carbonylgruppen im Organismus stabile Komplexe. Hierdurch werden mehrere, für die innere Atmung und den intermediären Stoffwechsel außerordentlich wichtige Redoxsysteme ausgeschaltet, so daß die Fermentkette, die die Wasserstoffübertragung zur Aufgabe hat, unterbrochen wird. WEISSBECKER (152) hat

für diesen Zustand die Bezeichnung Aredoxie geprägt. Der Organismus reagiert hierauf mit einer vermehrten ACTH- und Adrenalinausschüttung mit nachfolgender Steigerung der Puls- und Atomfrequenz, des Blutdrucks und Ausschleusung des Depotblutes. Diese beobachteten Wirkungen betreffen jedoch lediglich Co^{2+}-Ionen, nicht aber das dreiwertige Kobalt. Eine Reihe von Autoren (126-143;152) nahm an, daß die Blockierung der inneren Atmung in gegenregulatorischer Weise auch die zweite Phase der Polyglobulie, also die Steigerung der Erythropoese, nach sich zöge. Für die Hypothese sprach die Beobachtung, daß Cystein- oder Ascorbinsäuregaben die Co-Polyglobulie verhindern, sowie die Erfahrung, daß Verabreichungen von Co-Cysteinat oder Co-Ascorbinat keine oder nur geringe erythropoetische Wirkungen zeitigen (154). Inzwischen gilt aber diese Ansicht auf Grund neuerer Untersuchungen als widerlegt (144-146).
In neuester Zeit sind einige Autoren (130-134) zu der Auffassung gekommen, daß Co^{3+} den Plasmafaktor Erythropoetin aktiviert. JACOBSEN, L. O. und Mit. (164) konnten den Nachweis erbringen, daß diese Substanz insbesondere in der Niere gebildet wird oder zumindest zur Niere in einer engen Beziehung steht. Denn bei nephrektomierten Ratten ist nach Kobaltinjektion keine Erhöhung der erythropoetischen Aktivität des Plasmas zu beobachten, wohl aber bei normalen Kontrolltieren oder solchen, denen lediglich beide Ureteren unterbunden wurden.
Da Co in vitro die osmotische Resistenz der Erythrozyten verbessert, hält MEARDI (129) für möglich, daß die Polyglobulie auch auf einen verlangsamten Abbau der roten Blutkörperchen zurückgeht. Die in der üblichen Nahrung des Menschen enthaltene Co-Menge wird auf 5-10 γ/die geschätzt. Davon werden 73-97% resorbiert, und zwar als Co^{2+}. Injiziertes Co wird zu ca. 60% im Harn, der Rest durch den Darm ausgeschieden. Das Kobalt wird zunächst in Leber und Pankreas vorübergehend gespeichert. Eine länger dauernde Speicherung findet nur im Knochenmark, in der Thymusdrüse und in den Niebennieren statt.
Das in der Therapie am Menschen früher gebräuchliche Kobalto-chlorid hat sich als toxisch erwiesen. Inzwischen ist man zur Synthese einiger komplexer Co-Verbindungen gelangt, von denen sich besonders das Natrium-saccharato-gluconato-cobaltiat (Kobalt-Ferrlecit) und der Kobalt-Nucleinkomplex (MASCHERPA 1953) bewährten (129). Für das Kobalt-Ferrlecit, das wir zu unseren Untersuchungen benutzen, beträgt das Dosierungsverhältnis von Kobalt zu Eisen bei i. v. Verabreichung 1:40. Dieses Verhältnis hat sich in langjährigen Erfahrungen als optimal erwiesen (147).

III. Die therapeutische Bedeutung von Kupfer und der Vitamine C und B_2 (Riboflavin)

Im Tierversuch ist das führende Symptom des Cu-Mangels eine mikrozytäre, hypochrome Anämie. Mitunter kann man auch eine geringgradige Leukopenie beobachten. Die Serumeisenwerte sind herabgesetzt. Der kupferarme Organismus ist zur normalen Eisenspeicherung befähigt, aber nicht in der Lage, über das Depoteisen frei zu verfügen. Infolgedessen ist die Synthese von Hämoglobin und anderer Häminproteide gedrosselt. Der Gehalt der Gewebe an eisenhaltigen Fermenten wie Cytochromaxydase, Cytochrom c und Katalase ist herabgesetzt. Cu fördert demnach die Mobilisation des Eisens aus den Depots und wahrscheinlich auch seine Utilisation (29).
Vitamin C bewirkt neben der Reduktion des im Mageninhalt enthaltenen

Fe^{3+} ebenso wie die Folsäure eine Förderung der Resorption des zweiwertigen Eisens (56). Allerdings scheinen hierzu hohe Dosen (ab 500 mg Vit. C) erforderlich zu sein (92).
Die Kombination von Eisen mit Folsäure hat sich nur bei der Behandlung mancher Schwangerschaftsanämien und der bei der Sprue auftretenden Anämie bewährt (125).
Riboflavin fördert die Hämoglobinsynthese, und zwar sowohl bezüglich des Aufbaues des Protoprophyrinringes als auch des Einbaus von Eisen in diesen (29).

IV. Die orale Eisentherapie

Die orare Verabreichnung ist die physiologischere Form, da der Organismus die Resorption je nach Bedarf regulieren kann und daher Überdosierungen - wenn man von toxischen Dosen absieht - unmöglich sind (56).

Da das Eisen nur in zweiwertigem Zustand resorbiert wird, verwendete man bisher oft diese Form. Dragierung und zugesetzte Stabilisatoren wie z. B. Vitamin C verhindern auch bei längerem Aufbewahren eine Oxydation (56), Bei Zusatz von Vitamin C als reduzierender Substanz oder bei nicht anaciden Magensaftverhältnissen kann man aber auch das dreiwertige Eisen benutzen. So zeichnet sich z. B. das Ferriammoniumzitrat durch eine gute Verwertbarkeit aus. Diese beruht auf der Oxydation des organischen Teils des Komplexes durch das dreiwertige Eisen und der damit verbundenen Reduktion des Eisens (148).
Vor längerer Zeit hat EIKERMANN (122) eine Kombination von zwei- und dreiwertigem Eisen in einem Mischpräparat eingeführt (Ferrlecit, Nattermann), um damit eine bessere therapeutische und von den individuellen Gegebenheiten unabhängigere Wirkung zu erzielen. GOLDECK (123) fand bei diesem Präparat durch viertelstündliche Serumeisenbestimmung einerseits ein rasches Einsetzen der Eisenresorption, andererseits eine auffallende Konstanz der Serumeisenerhöhung. Noch 10, manchmal sogar noch 17 Stunden nach Applikation des Kombinationspräparates (Ferrlecit-Dragées) lag der Serumeisenspiegel über dem Nüchternwert. Durch etwa vierstündige Gaben von 2-3 Dragées Ferrlecit konnte der Serumeisenspiegel auf einem hohen therapeutischen Niveau um 300 γ% gehalten werden. Die orale Kombination von zwei- und dreiwertigem Eisen weist demnach eine initiale und eine protrahierte Resorptionsleistung auf. Offenbar erfolgt durch den Fe^{2+}-Anteil eine Sofort-Resorption, der dann die allmählich einsetzende Resorption des langsam vom dreiwertigen in den zweiwertigen Zustand übergeführten Eisens folgt (123). Hierdurch bleibt der Serumeisenspiegel über längere Zeit erhöht. Dies wird sich günstig auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks auswirken.
Eine Einnahme während der Mahlzeiten ist zu empfehlen, weil dadurch Unverträglichkeitserscheinungen auch bei empfindlichen Patienten vermieden werden. Man muß in Kauf nehmen, daß ein - allerdings kleiner - Teil des zugeführten Eisens hierbei manchmal für die Resorption verlorengehen kann, und zwar durch Bindung an Phytinsäure, Phosphorsäure und andere Nahrungsbestandteile (56).
Die Resorptionsgröße steigt bei entsprechendem Eisenbedarf grundsätzlich zwar mit der Größe des Angebotes an, wenn auch nicht linear. Aus Gründen der Verträglichkeit läßt sich die Zufuhr jedoch nicht beliebig hoch wählen. Erfahrungsgemäß zeigt eine tgl. orale Zufuhr von 130-400 mg einen optimalen therapeutischen Effekt (56)-

Eine wirksame Therapie muß genügend lange durchgeführt werden, zumal die anfänglich bei eisenarmen Patienten hohe Tagesresorption von 20-60 mg mit zunehmender Sättigung des Organismus sinkt (56). Für den larvierten Eisenmangel rechnet man ca. 6 Wochen Behandlung, für die leichte Eisenmangelanämie 3 Monate, für die schwere Eisenmangelanämie 4 Monate und mehr (3;56).
Wegen der physiologischen Regulation der Resorption sind unter Anwendung der üblichen therapeutischen Dosen keine gefährlichen Wirkungen des resorbierten Eisens zu befürchten. Man kann jedoch bei manchen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen am Magendarmrohr beobachten, wie Übelkeit mit und ohne Erbrechen, Druckgefühl im Oberbauch, Durchfall und Obstipation. Durch Beginn mit kleinen Dosen und allmählicher Steigerung lassen sie sich aber fast immer vermeiden.
Bei Überdosierungen können Eisenintoxikationen vorkommen. Die letale Dosis beträgt bei oraler Zufuhr für Ferrosulfat 900 mg/kg Körpergewicht (93). Die therapeutischen Gegenmaßnahmen bestehen in sofortiger Magenspülung mit Natriumbikarbonat, Einläufen, Gaben von Abführmitteln und in der Schockbekämpfung (56).
Die Zugabe von Co zu einem oralen Eisenpräparat in dem oben angeführten Mischungsverhältnis verringert im allgemeinen kaum die Verträglichkeit des Präparates.

V. Die intravenöse Eisentherapie

Während bei der oralen Therapie leicht unterdosiert wird, bringt die i.v. Verabreichung die Gefahr der Überdosierung mit sich (56). Eine unnötige und unphysiologische Hämosiderose sollte man durch Beschränkung auf die therapeutisch wirksame Menge vermeiden. Diese läßt sich nach einer von BROWN u. Mit. angegebenen Formen berechnen (94):

$$\frac{\text{Normal-Hb - Anfangs-Hb (g/\%)}}{100} \times \text{Blutvolumen} \times 0{,}0034 \times 1{,}5 = \text{Fe(g)}$$

Der Faktor 1,5 trägt der Auffüllung der Depots und der Synthese der fehlenden eisenhaltigen Fermente Rechnung.
Selbst bei schweren Eisenmangelzuständen genügen Dosen von max. 2500 bis 3000 mg (56). Als zweckmäßig, d.h. zur Vermeidung von Nebenerscheinungen hat sich die Einzeldosis von 100 mg (56) erwiesen. Diese kann auch mehrmals tgl. verabreicht werden, etwa um die Therapiedauer zu verkürzen. Ein beschleunigter Effekt auf die Hb-Synthese wird hierdurch allerdings deshalb nicht erreicht, weil die Fähigkeit des Knochenmarkes zur Hb-Synthese normalerweise auf ca. 0,3 g % Hb/die begrenzt ist (95). Diesem Wert entsprechen beim Erwachsenen ca. 40-61 mg Fe/die (56).
THEDERING (149) führte bei Patienten, die an einer Eisenmangelanämie litten, eine kombinierte Kobalteisentherapie i.v. durch. Mit einer Dosis von 80 mg Fe und 4 mg Co/die konnte er einen täglichen Hb-Anstieg zwischen 1 und 2,53% erzielen (= 0,16-0,4 g % Hb). Der mittlere Hb-Anstieg betrug 1,7% (= 0,27 g %), der mittlere Erythrozytenanstieg 5900/cmm pro Tag.
Die bisweilen auftretenden Nebenwirkungen gehen auf das betreffende Präparat, individuelle Empfindlichkeit, auf eine zu hohe Einzeldoses und vor allem auf eine zu schnelle Injektion zurück (56). Lokal können schmerzhafte Venenspasmen, Thrombosen der benutzten Venen und bei paravenö-

ser Injektion schmerzhafte Infiltrate, denen Nekrosen folgen können,auftreten (56). Häufiger muß der Patient gewisse Allgemeinerscheinungen auf sich nehmen wie Hitzegefühl im Gesicht und dann im ganzen Körper mit entsprechender Rötung der Haut, Schwitzen, Tränensekretion, Niesen, Gähnen, Schluckauf, Dyspnoe, unbestimmtes Druckgefühl im Oberbauch, plötzliche Nausea und Erbrechen. Neuere Präparate haben diese Nebenerscheinungen nur noch in Ausnahmefällen.
Die i.v. Eisentherapie bietet gegenüber der oralen den Vorteil, daß dem Knochenmark schnell eine große Eisenmenge zur Verfügung gestellt werden kann. Dem entspricht ein besonders guter Anfangserfolg. Da mit zunehmender Besserung der Eisenmangelanämie der tgl. Hb-Zuwachs geringer wird, gleichen sich diese Unterschiede im Verlaufe der Behandlung wieder aus.

J. Eigene Untersuchungen

1. Die Auswahl des Patientengutes

Untersuchungen über die Serumeisenverhältnisse wurden bei 67 Patientinnen durchgeführt, von denen 50 14 Tage lang mit Kobalt-Eisen behandelt wurden, worauf nochmals Serumeisenkontrollen unter peroraler Eisenbelastung erfolgten.
Die Auswahl der Ca-Patientinnen erfolgte lediglich nach dem Hb-Wert, der nicht über 14 g % liegen durfte, und der vermutlichen Dauer des Klinikaufenthaltes, die mindestens 14 Tage betragen sollte. Hierdurch entgingen uns solche Ca-Rezidive, die nach wenigen Röntgenbestrahlungen die Klinik wieder verließen. Von dem gesamten Krankengut, das zur Auswahl stand, wiesen übrigens nur sehr wenige einen Hb-Gehalt von über 14 g % auf.

2. Die Durchführung der Untersuchungen

Die Patientinnen, die zum größten Teil aus der I. Universitäts-Frauenklinik, zum kleineren Teil aus der I. Medizinischen Universitätsklinik München stammten, erhielten morgens um 8 Uhr unmittelbar nach der Nüchternblutentnahme eine orale Dosis von 4 Dragées Ferrlecit = 266 mg Fe^{2+}- Fe^{3+}-Komplex. Zehn Minuten später wurde das Frühstück gegeben. Eine weitere Blutentnahme erfolgte nach 3 Stunden, also um 11 Uhr. In einigen Fällen wurde außerdem nach insgesamt 7 Stunden, also um 15 Uhr, eine dritte Blutentnahme vorgenommen, um den Wiederabfall des Serumeisens zu beobachten. Die Blutproben wurden streng spurenfrei entnommen und im Kühlschrank aufbewahrt. Noch am gleichen Tag erfolgte die Bestimmung des Serumeisens nach der Methode von HEILMEYER-PLÖTNER im Spurenelementlabor (Leiter: Dr. M. Seibold) der I. Med. Univ. - Klinik München. Am gleichen Tage wurden auch die Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, der Hb-Wert, sonstige klinische Erscheinungen eines Eisenmangels und das Körpergewicht registriert.
In den folgenden 14 Tagen wurden die Ca-Patientinnen mit Kobalt-Ferrlecit (Nattermann) behandelt, und zwar entweder oral (3x2 Dragées tgl.) oder i.v. (2 Amp. zu je 3,2 ml tgl.) oder kombiniert, d.h. in den ersten Tagen i.v. und in den folgenden Tagen oral. Eine Ampulle zu 3,2 ml enthält 40 mg Fe in komplexer Bindung und 1 mg Co, ein Drag. Kobalt-Ferrlecit 33 mg Fe^{2+} , 33mg Fe^{3+}, 5 mg Co, ferner die Vitamine B_1, B_2, B_6, B_{12}, Nicotylamid und Spuren von Cu und Mn.
Nach 14 Tagen wurden die Untersuchungen wiederholt, soweit dies möglich war.

Bei 50 Kontrollfällen, die unter gleichen klinischen Bedingungen standen, aber nicht mit Fe-Co behandelt wurden, wurde das rote Blutbild ebenfalls im Abstand von 14 Tagen untersucht.

3. Die Zusammenstellung der Fälle, einschließlich Anamnese und Befund

s. am Ende der Arbeit in den Tabellen I, II, III.

4. Ergebnisse

a) Eine Einteilung in diagnostische Gruppen

wäre nach dem Verhalten des SE vor und nach der ersten Eisengabe möglich:

Gruppe a) normaler SE-Ausgangswert, nach Belastung starker Anstieg (mindestens um 100% des Ausgangswertes)

b) normaler SE-Ausgangswert, nach Belastung kein oder nur ungenügender Anstieg

c) tiefer SE-Ausgangswert (unter 75 gamma%), nach Belastung starker Anstieg (mindestens um 100% des Ausgangswertes)

d) tiefer SE-Ausgangswert, kein oder ungenügender Anstieg.

Von den behandelten Ca-Fällen gehören 2 (2,12) zur Gruppe a), 19 (4, 10,15,17,18,37,42,49,80,45,22,23,24,28,30,34,35,36,81) zur Gruppe b), 12 (27,29,16,19,77,20,32,1,38,39,78,79) zur Gruppe c) und 17 (9,13, 23,26,41,43,47,50,3,31,33,11,21,40,44,51,53) zur Gruppe d).

Von den unbehandelten Ca-Fällen (17 Fälle) gehören 1 (76) zur Gruppe a), 6 (55,60,61,68,70,71) zur Gruppe b), 3 (56,67,75) zur Gruppe c) und 7 (54,58,64,74,65,66,72) zur Gruppe d).

Somit war in 28 Fällen der SE-Ausgangswert normal hoch, in 39 Fällen dagegen unter 75 gamma% erniedrigt. In 18 Fällen (a+c) erfolgte ein starker Anstieg des SE nach Belastung, in 49 (b+d) ein geringer. Insgesamt wurde bei 67 Ca-Patientinnen eine Eisenbelastung durchgeführt, eine 14-tägige Behandlung war jedoch nur in 50 Fällen möglich.

b) Versuch einer Erfolgsgruppeneinteilung

Ein objektiver Erfolg der Eisenkobalttherapie kann sowohl am roten Blutbild als auch am Verhalten des SE nachgewiesen werden. Von einer Besserung des roten Blutbildes wollen wir dann sprechen, wenn seine Werte um mindestens 10% angestiegen sind.
Die Retikulozyten wurden mitbestimmt, doch lassen sich aus ihren Werten lediglich am Beginn und am Ende einer 14-tägigen Eisenkobaltbehandlung keine verwertbaren Schlüsse bezüglich des Therapieerfolges ziehen, da selbst bei einer lebhaften Erythropoese, wie sie sicher in vielen unserer Fälle auch einsetzte, die Zeit der Retikulozytenkrise, also der 5.-7. Tag nach Beginn der Behandlung, hätte gewählt werden müssen. Immerhin ist zu erwähnen, daß auch noch nach 14 Tagen in der Mehrzahl der Fälle höhere Retikulozytenwerte gefunden wurden als im Anfang.
Nach dem Verhalten des roten Blutbildes und des SE lassen sich folgende Erfolgsgruppen unterscheiden:

Die Gruppe A umfaßt alle Fälle, deren rote Blutwerte um über 10% angestiegen sind, wobei die SE-Werte entweder eine Verminderung des Eisensogs anzeigen oder der Nüchternwert und der SE-Anstieg vor und nach der Behandlung ungefähr gleich sind oder der 2. Anstieg des SE wesentlich größer als der 1. ist.

In der Gruppe B ändern sich die roten Blutwerte nicht oder nur geringfügig, nämlich unter 10%, die SE-Werte dagegen zeigen eine Veränderung, die auf eine Verringerung des Eisenmangels hinweist. So steigt das SE in diesen Fällen bei der 2. Belastung wesentlich geringer

an oder der SE-Nüchternwert erhöht sich von einem unternormalen Niveau auf ein normales.

Zur Gruppe C sind alle Fälle zusammengefaßt, bei denen weder das rote Blutbild (kein Anstieg um 10%) noch die SE-Werte eine eindeutige Besserung des Eisenmangels zeigen oder sogar eine Verschlechterung. Hier hat also die Kobalteisentherapie zu keinem erkennbaren Erfolg geführt.

Im folgenden seien die Fälle nach Erfolgsgruppen zusammengestellt:

Gruppe A: Erfolg; die roten Blutwerte steigen um mehr als 10% an; (26 Fälle: 2,29,9,12,4,10,15,17,18,37,42,49,80,45,34,27, 16,19,77,13,26,41,43,47,50,81)

Gruppe B: mäßiger Erfolg; rotes Blutbild bleibt innerhalb 10% gleich; SE-Werte bessern sich (7 Fälle: 20,32,78,25,3,31,33)

Gruppe C: Mißerfolg; rotes Blutbild und SE-Werte bleiben etwa gleich oder verschlechtern sich (17 Fälle: 22,23,24,28,30,35,36, 1,38,39,79,11,21,40,44,51,53).

c) Beziehungen zwischen einigen klinischen Daten und dem Erfolg der Kobalt-Eisentherapie

1) Das Stadium des Ca

Unter den Collum-Ca finden sich in den einzelnen Erfolgsgruppen die Ca-Stadien in folgender Verteilung:

Stadium	I	I-II	II	III	III-IV	IV	I-IV
A	0	1	10	11	0	1	23
B	0	0	0	5	1	1	7
A+B	0	1	10	15	1	3	30
C	4	0	3	7	1	0	15

Diese Aufstellung zeigt, daß in jedem Stadium sowohl Erfolge als auch Mißerfolge zu verzeichnen sind. Eine günstigere Prognose für ein bestimmtes Stadium ist nicht zu erkennen. Dies weist auf die Berechtigung einer Fe-Co-Therapie auch beim fortgeschrittenen Ca hin.

2) Die Krankheitsdauer

läßt ebenfalls keine Aussage über den vermutlichen Erfolg einer Eisenkobalttherapie zu. In allen 3 Erfolgsgruppen finden wir kurze und lange Anamnesen (von einem Monat bis zu zwei Jahren). In der Gruppe A treten in 2 Fällen die ersten Symptome sogar bereits vor 3-5 Jahren auf.

3) Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Zwischen der Höhe der BKS und dem Therapieerfolg ergab sich eine allerdings nur an Durchschnittswerten erkennbare Beziehung. Wir fanden als durchschnittliche mittlere BKS, also als arithmetisches Mittel aus dem 1- und 2-Stundenwert, bei der Gruppe A 32 mm Hg (3-80 mm), B 52 mm (14-93) und C 62 mm (26-170 mm). Dies deutet darauf hin, daß mit steigender BKS in der Regel der zu erwartende Erfolg geringer wird, obwohl es bekanntlich unmöglich ist, im Einzelfall aus der Höhe der BKS konkrete Schlüsse auf die Ausdehnung oder Schwere des Ca-Geschehens zu ziehen.

4) Beziehungen zwischen Erfolg und Art der Eisenkobalttherapie

Wenn man die Erfolgsgruppen nach der Art der Behandlung aufschlüsselt, ergibt sich folgendes Bild:
35 Patientinnen wurden oral, 15 intravenös (bzw. i.v. und oral) behandelt.
Bei den oral behandelten beträgt das Verhältnis zwischen den Mißerfolgen (C) und den Erfolgen (A+B) 13:22, bei den i.v. behandelten 4:11 und liegt hier somit etwas günstiger. Die Fallzahl und der Unterschied sind aber zu gering, als daß man daraus Schlüsse ziehen könnte, welche Fe-Darreichungsform überlegen ist.

5. Diagnostische Folgerungen

a) Die Bedeutung der Eisenbindungskapazität (EBK)

Die normale Gesamteisenbindungskapazität wird mit 250-400, im Mittel mit 300 gamma% angegeben (23). In unseren diagnostischen Gruppen fanden wir als durchschnittliche Gesamt-EBK folgende Werte:

b) 265; c) 268; d) 203. Innerhalb jeder diagnostischen Gruppe schwanken die Einzelwerte ziemlich stark, nämlich in der Gruppe b) von 122 bis 348, in der Gruppe c) von 110-360 und in der Gruppe d) von 94 bis 272. In der Gruppe d), die durch einen tiefen SE-Ausgangswert und fehlenden Anstieg nach Belastung gekennzeichnet ist, besteht offenbar eine Neigung zu gesenkten Transferrinwerten; in dieser Gruppe liegt nur ein Fall mit 272 gamma% im normalen Bereich. Andererseits liegen die Transferrinwerte nicht so tief, daß sich hieraus allein die niedrigen SE-Ausgangswerte und geringen Anstiege der Gruppe d) erklären würden. Von den insgesamt 14 EBK-Werten der Gruppe d) liegen z.B. 11 über 190 gamma%.
Die latente EBK beträgt in der diagnostischen Gruppe b) 146 (0-200), c) 194 (50-300) und d) 153 (50-200) gamma% im Durchschnitt. In 23Ca-Fällen wurde die latente EBK vor und nach der Behandlung bestimmt. In manchen Fällen verringerte sich die latente EBK, in anderen blieb sie gleich oder vergrößerte sich sogar. Bei den mit Erfolg Behandelten (A+B) verhalten sich diese drei Möglichkeiten in der genannten Reihenfolge wie 5 : 4 : 5, bei den Mißerfolgen (C) wie 3 : 1 : 5.
Somit zeigt sich, daß sowohl die gesamte als auch die latente EBK - diese allerdings weniger deutlich - im ganzen verringert waren, wie es bei Fällen mit Malignomen allgemein beobachtet wird.

b) Serumeisenverhältnisse

Der 1. SE-Anstieg nach oraler Eisenbelastung vor der Behandlung verhält sich dem Hb-Ausgangswert gegenüber umgekehrt proportional. Dies ergibt sich, wenn man die Fälle in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (Hb unter 11 g%) und Gruppe 2 (Hb 11-14g%). Von den insgesamt 67 Ca-Fällen, bei denen sowohl eine Hb-Bestimmung als auch eine Eisenbelastung erfolgte, weisen 18 einen SE-Anstieg über 100% des Ausgangswertes auf. Von diesen gehören 13 zur Gruppe 1 und 5 zur Gruppe 2, obwohl diese mit 35 Fällen stärker ist als die Gruppe 1 (32 Fälle).
Die Patientinnen mit einem Hb-Wert über 12 g% zeigen in 3 Fällen einen Anstieg über 100%.

Eine Reihe von Patientinnen mit niedrigem Hb läßt einen starken SE-Anstieg vermissen. Hierfür kommt als Ursache nicht eine Sättigung des Organismus mit Eisen oder eine Resorptionsstörung in Frage, sondern die starke RES-Aktivierung. Eine Resorptionsstörung kann bei den oral Behandelten nicht vorgelegen haben, wenn sich das Blutbild deutlich besserte. Daher ist der geringe SE-Anstieg bei den zahlreichen Fällen, deren Hb ansteigt, auf die karzinombedingte starke RES-Aktivierung zurückzuführen. Der Hb- und Erythrozytenanstieg wird wohl dadurch ermöglicht, daß die pathologisch erhöhte Eisenavidität des RES im Laufe der Eisenbehandlung nachläßt, so daß das Eisen nunmehr dem Knochenmark zur Verfügung steht und sich die Stimulation der Erythropoese durch Kobaltzufuhr auswirkt.
Dies wird besonders deutlich für die Fälle, deren SE-Ausgangswert so niedrig liegt, daß im Knochenmark sicher ein erheblicher Eisenmangel herrscht, der eine genügende Hb-Synthese nicht erlaubt (z. B. Fall 41).
In anderen Fällen, bei denen der SE-Ausgangswert normal oder sogar erhöht ist, dürfte die Aktivierung des karzinotoxisch gehemmten Knochenmarkes durch das Co die maßgebliche Rolle spielen (z. B. Fall 18).

6. Therapeutische Folgerungen

Gruppe A:

Von insgesamt 50 Ca-Kranken besserten sich unter Kobalteisentherapie in allen 26 Fällen der Gruppe A die roten Blutwerte um mindestens 10% des Ausgangswertes, z. T. sogar ganz erheblich. Dabei kam es durchwegs zu einem stärkeren Anstieg der Hb-Werte als der Erythrozyten, wie es bei Eisenmangelanämien typisch ist. Dies spiegelte sich auch im Anstieg des Färbeindex, der nur bei 7 Fällen (49, 2, 80, 45, 34, 19, 50) gleich blieb oder sich ein wenig erniedrigte. Diese 7 Fälle hatten jedoch, mit Ausnahme von Nr. 2, ohnehin F.-I.-Ausgangswerte über 0,9. Die gleichzeitige Stimulation der Erythropoese durch Kobalt dürfte in diesen Fällen dafür mitverantwortlich sein.

Diese Beobachtung ist für die SE-Werte dieser Gruppe vor und nach der Behandlung sehr aufschlußreich. Es zeigt sich nämlich bei 21 von 26 Fällen keine verwertbare Änderung trotz der Besserung des roten Blutbildes. Nur bei Nr. 9 und 29 hebt sich nach Behandlung das gesamte Niveau und bei Nr. 34, 77 und 13 der Resorptionswert. Das läßt zunächst den Schluß zu, daß bei 26 Carzinomkranken aller Stadien eine nur 14-tägige Co-Fe-Zufuhr teils oral, teils parenteral schon eindeutige Erfolge brachte und somit angezeigt war. Daß die Ursache dieser Ca-Anämien nach allgemeiner Ansicht die Abwanderung des Eisens in das aktivierte RES ist, wird bestätigt durch das Verhalten der SE-Werte, die durchweg ein niedriges Ausgangs- und Resorptionsniveau hatten und bis auf 5 Fälle auch nach Behandlung behielten. Es muß jedoch in allen 26 Fällen darüber hinaus ein echter Fe-Mangel vorgelegen haben, der bei Genitalcarzinomen - es handelt sich fast ausschließlich um Collum-2- und 3-Carzinome - durch die dabei eintretenden Blutverluste häufiger ist, als man allgemein annimmt. Bei einem Teil der Patientinnen mag auch noch der Blutverlust durch Menses diesen Fe-Mangel verstärkt haben. Bei allen 26 Kranken scheint das im Überangebot zugeführte Eisen zu einem erheblichen Teil

gleichsam "am aktivierten RES vorbeigeströmt" und ins Knochenmark gelangt zu sein, um dort unter dem stimulierenden Kobalteinfluß zum Hb-Aufbau verwandt zu werden. Die oben angeführten 5 Fälle machen es wahrscheinlich, daß die Fe-Zufuhr außerdem das aktivierte RES schon soweit mit Fe abgesättigt hat, daß nach 14 Tagen das Eisen nach der Leberpassage in Form eines erhöhten Transferrin-Eisens im Venenblut zu finden war, wobei auch noch ein gering vermehrter Eisensog erkennbar wurde.
Die etwa gleich guten Erfolge der oralen und intravenösen Fe-Zufuhr und die Erfolge der oral behandelten Fälle trotz Ausbleibens des Eisensogs bei peroraler Belastung zeigen auch die gute enterale Fe-Resorption an, die trotz der allgemeinen Reduktion der Patienten möglich war. Dabei dürfte die Resorptionsquote parallel mit der Verringerung des Fe-Mangels der Duodenal- und Jejunalschleimhaut sich im Laufe der Behandlung noch erhöht haben, wie dies die Erfahrungen anderer Autoren immer wieder zeigten.

Gruppe B:

Diese Fälle zeigen nach Fe-Co-Behandlung keine im Blutbild faßbare Besserung, wohl aber eine Veränderung ihrer SE-Werte, wie oben ausgeführt. 4 Patientinnen weisen eine Normalisierung der SE-Werte auf (32,78,3,33), 2 eine deutliche Niveauerhöhung beider SE-Werte (25,31) und eine (20) eine Verringerung des Eisensoges. Diese Besserung der Eisenmangelsituation, wie sie sich aus den SE-Werten ableiten läßt, beweist die Resorption des oral zugeführten Eisens und seine Verwendbarkeit für den Organismus, wobei offensichtlich das RES Eisen gespeichert hat, sei es zur Entgiftungsfunktion, sei es als Depoteisen. Diese RES-Speicheraktivität zeigt sich aus den Resorptionswerten nach Behandlung und ist auch die Ursache für das Ausbleiben der Besserung des roten Blutbildes. Dabei dürfte das durchweg schon fortgeschrittene Ca-Stadium dieser Fälle (5 Collum-3, 2 Collum-4-Carzinome) und die gleichzeitige Strahlenbelastung besonders mitgewirkt haben. Außerdem sind bei 5 von den 7 Fällen längere und mehr oder weniger starke Blutungen unmittelbar vorausgegangen, die eine besondere Eisenverarmung dieser Patientinnen annehmen lassen. Hier wäre demnach eine bedeutend längere Fe-Co-Zufuhr angebracht und auch aussichtsreich gewesen.

Gruppe C:

Bei diesen 17 von insgesamt 50 behandelten Ca-Patientinnen, also bei rund einem Drittel, ließ die 14-tägige Fe-Zufuhr weder am Blutbild noch an den SE-Werten einen Erfolg erkennen.
Auch hier dürfte die Erfolglosigkeit wohl damit zusammenhängen, daß in dieser Gruppe Ca-bedingte Genitalblutungen stärkeren Grades besonders gehäuft vorkommen, nämlich bei 15 von 17 Patientinnen. Bei einem Fall (Nr. 22) war außerdem eine Magenresektion vorausgegangen, und bei einem anderen (Nr. 24) war eine Anazidität des Magens bekannt.

Diskussion der Vergleichsfälle

Die nicht mit Kobalteisen behandelten Fälle zeigten größtenteils ein weiteres Absinken der Hämoglobin- und Erythrozytenwerte und somit ein wesentlich schlechteres Bild als die Behandlungsgruppen. Dies wird im folgenden statistisch dargelegt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Behandlungs- und Vergleichsgruppe wurde mir von Herrn Dr. M. Seibold, der mir auch bei der Auswertung der Ergebnisse überhaupt behilflich war, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

Hb-Bewegung der Behandlungsfälle:

$\Sigma_x = 62,0$; $\Sigma_{(x)}{}^2 = 223,18$; $x = 1,24$; Streuung von x: $S = \sqrt{\frac{\Sigma(x)^2 - \frac{[\Sigma(x)]^2}{n}}{}} = 1,728$

Hb-Bewegung der Kontrollfälle:

$\Sigma_{xv} = -14,7$; $\Sigma_{(xv)}{}^2 = 93,13$; $x_v = -0,294$; Streuung von x_v: $S = \sqrt{\frac{\Sigma(x)^2 - \frac{[\Sigma(x)]^2}{n}}{}} = 1,3462$

Signifikanz der Differenz der Mittelwerte:

$S_D = \sqrt{S^2_x + S^2_{xv}} = \sqrt{0,05978 + 0,03625} = 0,3099$

Abweichung $c = \frac{x - xv}{S_D} = 4,950$; daraus $P < 0,000001$ = hochsignifikant

Erythrozyten-Bewegung der Behandlungsgruppe:

$\Sigma_x = 7,27$; $\Sigma_{(x)}{}^2 = 15,3241$; $x = 0,1456$; Streuung von x: $S = 0,17065$

Erythrozyten-Bewegung der Vergleichsfälle:

$\Sigma_{xv} = -2,02$; $\Sigma_{(xv)}{}^2 = 8,7009$; $xv = -0,0404$; Streuung von xv: $S_{xv} = 0,13263$

Signifikanz der Differenz der Mittelwerte:

$S^2_x = 0,005824$; $S^2_{(xv)} = 0,003518$; $S_D = 0,030563$

Abweichung $c = 6,08579$; daraus $P < 0,00000001$ = hochsignifikant.

Der Mittelwert x der Hb-Bewegung der Behandlungsgruppe war somit + 1,24 g mit einer Streuung von 1,278, der Mittelwert x der Behandlungsgruppe bezüglich der Erythrozyten-Bewegung + 0,146, die Streuung hierzu 0,170. - Der Mittelwert xv der Hb-Bewegung der Vergleichsgruppe betrug -0,294 g, die Streuung hierzu 1,3462. Der Mittelwert xv der Erythrozyten-Bewegung der Vergleichsgruppe betrug - 0,040 Millionen, die Streuung dabei 0,1326. - Somit ergibt sich beim Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe für die Hb-Bewegung in g eine Signifikanz der Mittelwerte beider Gruppen von $S_D = 0,3099$, als Abweichung $c = 4,950$. Für die Erythrozyten-Bewegung in Millionen ergibt sich eine Signifikanz der Mittelwerte beider Gruppen von $S_D = 0,0306$, als Abweichung $c = 6,0858$. - Die Differenz der Mittelwerte der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe ist somit sowohl für Hb als auch für Erythrozyten mit einem $P < 0,0001$ hochsignifikant.

K. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit werden die heutigen Erkenntnisse und Vorstellungen über die Physiologie des Eisenstoffwechsels, insbesondere des Eisenmangels, kurz dargelegt. Dann folgt eine Darstellung der eigenen Untersuchungen über den Eisenmangel bei malignen Erkrankungen des weiblichen Genitale und seine therapeutische Beeinflußbarkeit.

Insgesamt wurden 67 Patientinnen untersucht und bei 50 eine Eisenkobaltbehandlung durchgeführt, deren Erfolg nach 14 Tagen kontrolliert wurde. Parallel dazu wurde eine nicht eisenkobaltbehandelte Kontrollgruppe mit 50 Patientinnen über den gleichen Zeitraum beobachtet.

Neben den anamnestischen und klinischen Daten interessierte insbesondere das rote Blutbild, die Retikulozytenzahl, die Eisenbindungskapazität, der Serumeisennüchternwert und der Eisenresorptionstest nach oraler Eisenbelastung mit 264 mg Fe^{2+} und Fe^{3+}.

Die behandelten Fälle wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Die Gruppe A umfaßte 26 Fälle, bei denen eine Besserung des roten Blutbildes eintrat, während die Serumeisenverhältnisse sich nur geringfügig änderten und nach wie vor eine Aktivierung des RES infolge des Karzinoms erkennen ließen. Daraus ergibt sich, daß beim Karzinom des weiblichen Genitale in der Hälfte der Fälle nicht nur Eisen zur Entgiftungsfunktion ins RES verschoben wurde, sondern darüber hinaus - vielleicht wegen der bei Genitalkarzinomen häufigen Blutverluste - ein echter Eisenmangelzustand vorlag, der eine Eisenbehandlung erforderte und schon nach 14 Tagen erfolgreich werden ließ. Das im Überschuß zugeführte Eisen hatte zu einem kleineren Teil das RES abgesättigt, zum größeren Teil war es trotz erhalten gebliebener Eisenavidität des RES unter dem stimulierenden Kobalteinfluß im Knochenmark zur Hb-Synthese verwendet worden.

In Gruppe B, bei 7 Fällen, war keine Besserung des roten Blutbildes erfolgt, doch zeigten die Serumeisenverhältnisse, daß das Eisen resorbiert worden und offensichtlich eine Speicherung zur Entgiftung im RES und in den Eisendepots eingetreten war.

Die Gruppe C enthilt 17 Fälle, bei denen kein nachweisbarer Therapieerfolg eintrat, vermutlich nicht so sehr infolge Resorptionsstörungen als infolge der stärkeren RES-Aktivierung und eines ausgeprägten Eisenmangels.

In den Gruppen B und C hätte eine längere Eisenkobaltbehandlung möglicherweise zu einem wesentlich günstigeren Ergebnis geführt.

Durch Vergleich der mit Eisen und Kobalt behandelten Fälle mit der gleichartigen Kontrollgruppe, die nicht mit Kobalteisen behandelt wurde, aber sonst unter den gleichen klinischen Bedingungen stand, ließen sich die Erfolge der Eisenkobaltbehandlung mit hoher Signifikanz statistisch sichern.

Weiter zeigte sich, daß die parenterale Eisenkobaltbehandlung der oralen nicht überlegen ist und daß keine Beziehungen zwischen dem Erfolg der Eisenkobaltbehandlung und dem Stadium bzw. dem Zeitpunkt der Ersterscheinungen des Karzinoms bestanden.

Lediglich die gesamte durchschnittliche Höhe der BKS ließ eine Beziehung

zum Behandlungserfolg erkennen, ohne daß die Höhe der latenten EBK eine erkennbare Rolle spielte, da sie insgesamt deutlich erniedrigt war.

Ein behandlungsbedürftiger Eisenmangelzustand mit Aussicht auf Erfolg scheint nach dem Ergebnis der Untersuchungen beim Karzinom des weiblichen Genitale häufiger zu sein, als dies allgemein angenommen wird. Seine durch Eisenkobaltzufuhr mögliche Besserung dürfte bei der Bedeutung des Eisenstoffwechsels für den Organismus auch bei der Karzinombehandlung von Nutzen sein.

Die Kombination von Kobalt und Eisen, oral oder parenteral angewandt, hat sich uns sowohl hinsichtlich des therapeutischen Erfolges bei diesen bisher meistens als therapie-resistent bezeichneten Fällen als auch in Bezug auf die Verträglichkeit gut bewährt.

Danksagung

Am Schluß meiner Arbeit darf ich mich verbindlichst bei Herrn Professor Dr. Schwiegk, Direktor der I. Medizinischen Klinik, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit bedanken, im Spurenelementlabor der I. Medizinischen Klinik zu arbeiten. Gleichzeitig bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Bickenbach, Direktor der I. Frauenklinik, an deren Krankengut ich die vorgelegten Untersuchungen habe durchführen dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Seibold, dem Leiter des Spurenelementlabors der I. Medizinischen Klinik, der mich in die Probleme des Eisenstoffwechsels einführte, die Durchführung dieser Arbeit anregte und mir sowohl bei der praktischen Durchführung als auch bei der Auswertung der Ergebnisse und der schriftlichen Ausarbeitung meiner Arbeit sehr behilflich war.

Schließlich danke ich noch der technischen Assistentin, Frau Christel Osthoff, die mir bei der technischen Durchführung der ca. 300 Serumeisenbestimmungen und 250 Blutbilduntersuchungen half.

Literatur

(1) Heilmeyer, L.: Die Eisentherapie u. ihre Grundlagen, Leipzig, S. Hierzel 1944
(2) Pschyrembel, W.: Klin. Wörterbuch, Walter de Gruyter, Berlin 1958
(3) Jasinski, B., Roth, O.: Larvierte Eisenmangelkrankheit, Benno Schwabe, Basel 1954
(4) Wolf-Heidegger, G.: Schwei. Med. Wschr. 75, 1123 (1945), zit. n. (3) S. 12
(5) Schmidt, H. A. E.: Myoglobin u. Myoglobineisen, in (14)
(6) Heilmeyer, L., Weißbecker, L.: Funktion u. Stoffwechsel der Schwermetalle, in Handb. d. allg. Pathologie, IV, 2, Springer (1957) zit. n. (5)
(7) Whipple, G. H. The homoglobin of striated muscle, I. Variation due to age a. exercise, Amer. J. Physiol. 76, 693 (1926), zit. n. (5)
(8) Watson, R.: Some observations on the estimation of muscle hemoglobin, Biochem. Je. 29, 2214. (1935), zit. n. Flaschenträger, B.: Physiol. Chemie, Springer (1951), zit. n. (5)
(9) Hahn, P. F., Phipple, G. H.: Amer. J. Med. Scien., 24, 191 (1936) zit. n. (5)
(10) Theorell, H. a. o.: On the distribution of inj. radioactive iron in guinea pigs and its rate of appearanse in some hemoproteins and ferritin. Acta Chem. Scand., 5, 445, (1951) zit. n. (5)
(11) nach Loewy, A., zit. n. (3) S. 135
(12) Vannotti, A., zit. n. (5) S. 53
(13) Vannotti, A., Die Eisenfunktion der Zellhämine, in (14)
(14) Keiderling, W.: Eisenstoffwechsel, Georg Thieme (1959)
(15) Lehnartz, E.: Einf. i. d. Chem. Physiol., Springer (1952)
(16) Prader, A., Gobat, Y.: Oncologica (1948) 1, 53, zit. n. (13)
(17) Schneider u. Hageboom, zit. n. (13)
(18) Drabkin, D. L.: Biol. Chem. (1950) 182, 335, zit. n. (13)
(19) Ders. : Physiol. Rev. (1951), 31, 435, zit. n. (13)
(20) Delachaux u. Tissières, zit. n. (13)
(21) Vannotti, Closuit, Jeanneret, zit. n. (13)
(22) Gobat, Y.: Helv. Med. Acta, (1947) 14, 45 zit. n. (13)
(23) Laurell, C.-B.: Serumproteine u. Eisentransport, in (14)
(24) Maier, C.: Hämolyse u. Hämolyt. Krankheiten, Med. Verlag H. Huber, Bern (1950), zit. n. (23)
(25) Crosba, W. H., Dameshek, W.: J. Lab. Clin. Med. 38, 829, (1951), zit. n. (23)
(26) Laurell, C.-B., Nyman, M.: Blood, 12, 493, (1957), zit. n. (23)
(27) Allison, A. C., Rees, W.: Brit. Med. J. 11, 1137, (1957) zit. n. (23)
(28) Jayle, N. F. Boussier, G.: Exposé and Biochim. Méd. 16, serie 57, (1955) zit. n. (23)
(29) Lang, K.: Biochemie der Ernährung, Verlag. v. D. Steinkopf, Darmstadt (1957)
(30) Drabkin, F. L.: Physiol. Rev. 31, 345 (1951) zit. n. (29)
(31) Laurell, B. C.: Pharmakol. Rev. 4, 371, (1952) zit. n. (29)
(32) Tissières, A.: Thèse, Lausanne 1946; Arch. Internat. Physiol. 54, 305, (1946), 55, 252, (1946) zit. n. (3) S. 34
(33 Vannotti, A. u. Delachaux, A: Der Eisenstoffw. u. s. klin. Bedeut., Benno Schwabe, Basel, (1942), zit. n. (3) S. 21
(34) Michaelis u. Mit.: J. Biol. Chem. 148, 463 - 480 (1943) zit. n. (35)
(35) Wöhler, F.: Über das Depoteisen Ferritin, in (14)
(36) Moore, C. V.:, Dubach, R.: Physiology of Iron Metabolism, in (14)
(37) Lange, J.: Eisen, Kupfer u. Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten, Georg Thieme, (1959)
(38) Mazur u. Mit.: Amer, J. Physiol. 169, 134-139 (1952); J. Biol. Chem. 220, 227-235 (1956); 187, 473-485 (1950); 187, 497 (1950); zit. n. (35)

(39) Zweifach, B. W. u. a. : Amer. J. Physiol. 164, 91 (1951) zit. n. (35)
(40) Wöhler, F. Bielig, H. J. : Über die Natur des Hämosiderins, in (14)
(41) Schwietzer, C. G. : Acta Hämatol. (Basel) 10, 174 (1953), zit. n. (40)
(42) Heilmeyer L. v. Mutius: Z. exp. Med., 112, 192 (1943), zit. n. (3) S. 115
(43) Linzel, A. : Biochem. Z. 263 (1933), 173 zit. n. (1)
(44) Hegsted, D. M. u. a. : J. exp. Med., 96, 115, (1952), zit. n. (36)
(45) Sharpe, L. M. u. a. : J. Nutrtion, 41, 433, (1950), zit. n. (36)
(46) Endicott, K. M. u. a. : J. Lab. Clin. Med. 34, 414, zit. n. (36)
(47) Moore, C. V. u. a. : J. Clin. Invest. 23, 755 (1944), zit. n. (36)
(48) Jacobi, H. u. Mit. : Arch. exp. Path Pharm. 229, 198 (1956), zit. n. (36)
(49) Wöhler, F. u. a. Arch exp. Path. Pharmakol. 230, 107 (1957) zit. n. (36)
(50) Heilmeyer, L. u. a. : Klin. Wschr., 35, 690, (1957), zit. n. (36)
(51) Keiderling, W. ; Wöhler, F. : Arch. exp. Path. Pharm., 221, 418, (1948) zit. n. (36)
(52) Granick, S. Michaelis, L. : Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 66, 296, (1947), zit. n. (36)
(53) Moore, C. V., Dubach, R. : J. Amer, Med. Ass., 162, 197 (1956), zit. n. (36)
(54) Moore, C. V. : Iron metabolism and nutrition, in: National Institutes of Health Annual Lectures, Public Health Service Publication Nr. 467 Washington D. C. -1954-zit. n. (36)
(55) Steinkamp, R. Dubach, R., Moore, C. V. : A. N. A. Arch. int. Med., 95, 181 (1955) zit. n. (36)
(56) Schulten, H., Pribilla, W. : Eisentherapie in (14)
(57) Scott, J. M., Govan, A. D. T. : Brit. Med. J. (1954), II, 1256, zit. n. (36)
(58) Millis, J. : Med. J. Australia II, 874 (1951) zit. n. (36)
(59) Widdowson, E, M., Spray, C. M. : Arch. Dis. Childh., 26, 205, (1951) zit. n. (36)
(60) Witts, L. J., Lancet I, 230 (1936), zit. n. (3) S. 22
(61) Heilmeyer, L. : Handbuch der Blutkrankheiten, zit. n. (3), S. 70
(62) Davis jr., W. D., Arrowsmith, W. R. : J. Labor. a. Clin. Med., 39, 526 (1952) zit. n. (63)
(63) Wöhler, F. : Ferritin u. Hämosiderin unter pathologischen Bedingungen in (14)
(64) Vahlquist, B. : Plasma Iron, in (14)
(65) Surgenor, D. M. u. a. : J. ClinInv., 28, 73, (1949) zit. n. (23)
(66) Laurell, C. B., Ingelmann, B. : Acta Chem. Scand., 1, 770, zit. n. (23)
(67) Koechlin, B. : J. A. Chem. Soc., 74, 2649 (1952), zit. n. (23)
(68) Ehrenberg, A., Laurell, C. -B. : Acta Chem. Scand., 9, 68, zit. n. (23)
(69) Laurell, C. B., Acta Chem. Scand., 7, 1407 (1953) zit. n. (23)
(70) Fiala, S. : Collection Czechoslov. Chem. Commus, 14, 287 (1949) zit. n. (23)
(71) Tingeuly, R. C., Loeffler, R. K. : Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 92, 241 (1956) zit. n. (23)
(72) Gerritson, T., Walker, A. P. : J. Clin. Invest., 33, 23, (1954) zit. n. (23)
(73) Büchmann, P. : Eisenstoffwechsel bei hämolytischen Anämien, in (14)
(74) zit. n. (1) S. 29
(75) Schäfer, K. H. : Regulation des Eisenstoffwechsels, in (14)
(76) Skouge: Klin. u. exp. Untersuchungen über das Serumeisen, Oslo 1939, zit. n. (75) S. 148
(77) Vahlquist, B. : Acta paedatr. 28, Suppl. 5 (1941), Stockholm, zit. n. (75)
(78) Schäfer, k. H. Boennecke, J. : Arch. exp. Path. u. Pharm, 207, 666 (1949) z. n. (75)
(79) Beiglböck, Hoff, Clotten: Zur Frage der Cortisonwirkung, Selbstverl. Augsburg, 1950, zit. n. (75)
(80) Pontoni u. Portiglione: Progr. med. Napoli, Suppl, 2, 15, (1946) zit. n. (75)
(81) Rummel, A. : Die Bewertung des Fe-u. Cu-Spiegels der gesunden u. kranken Frau, in: Die Mediz. 22, 1063 (1959)
(82) Heilmeyer, L., Plötner, K. : Das Serumeisen u. die Eisenmangelkrankheit, Gustav Fischer, Jena 1937

(83) Heilmeyer, L., Keiderlin, W. Stüwe, G.: Kupfer u. Eisen als körpereigene Wirkstoffe u. ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen, Gustav Fischer, Jena, 1941
(84) Waldenström, J.: Eisenmangelkrankheit in (14)
(85) Schriftenreihe des Bundes für Lebensmittelrecht u. Lebensmittelkunde, Heft 27, Gutachten v. Lang, K. Hufnagel, E. Cremer, H. D.: Bedeutung der Spurenelemente in Lebensmitteln
(86) Heilmeyer, L. Keiderling, W. Wöhler.: Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens, Dtsch. med. Wschr. 83, 45. (1948) S. 1965
(87) Schneider, W. u. Mit.: Untersuchungen des Eisenhaushaltes von Blutspendern mittels peroraler Eisenbelastung: Die Medizin (1958) S. 1305
(88) Maykay, Helen: Proc. Soc. Med. Lond. 24, 16 (1931), Arch. Dis. Child. 10, 195, (1935) zit. n. (3) S. 133
(89) Heilmeyer, L. Koch: Dtsch. Arch. klin. Med., 185, 89 (1939), zit. n. (3) S. 130
(90) Vest, M. Wang, S. J.: Helv. physiol. Acta, 8, 180 (1950) zit. n. (3) S. 135
(91) Büchner, F.: Spez. Path., 2. Auflage 1956, S. 374
(92) Rothwell u. Mit., zit. n. (56) S. 258
(93) Hoppe u. Mit.: Amer. J. Med. Sci., 230, 491, 558 (1955) zit. n. (56)
(94) zit. n. (56) S. 263
(95) Goetsch, A. T. u. Mit.: Blood, 1, 129, (1949) zit. n. (56)
(96) Granick, S.: Ferritin IX, its properties and significance for iron metabolism Chem. Rev., 38, 379 (1946) zit. n. (37)
(97) Granick, S.: Ferritin, Increase of protein apoferritin in gastrointestinal mucosa as direct repone to iron feeding. Function of Ferritin in regulation of iron absorption; J. Biol. Chem., 164, 737 (1946) zit. n. (37)
(98) Granick, S. Hahn, P. F.: Ferritin, speed of uptake of iron by liver and its conversion to ferritin iron, J. Biol. Chem., 155, 661, (1944), z. n. (37)
(99) Behrends, M., Taubert, M.: Überdie Beziehungen zwischen Hämosiderin u. Ferritin, Hoppe Syeler's Ztschr. physiol. Chem., 289, 116 (1952) z. n. (37)
(100) Vanotti, A.: L'élimination rénale du fer; Schwz. med. Wschr. 77, 79, (1947) zit. n. (37)
(101) Nissim, J. A.: Plasma iron levels an urinary iron excretion after the i. v. administration of different iron preparations; Brit. J. Pharm. 8, 371 (1953), zit. n. (37)
(102) Plötner K.: Über die renale Eisenausscheidung, Vieme Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Freiburg/Br., S. 164, Springer, Berlin, 1956; zit. n. (37)
(103) Cartwright, S. E. u. Mit.: J. clin. Invest. 33, 685 (1954), zit. n. (37)
(104) Hemmeler, G.: Serumeisen bei Ikterus; helv. Med. Acta 6, 678 (1939) z. n. (37)
(105) ders.: Serumeisen u. Leber, Klin. Wschr. 18, 1245 (1939), zit. n. (37)
(106) Fieschi, A. et Curti, P. C.: Recherches biopsiques sur l'hépatite infectieuse aigue; Gastroenterologia 74, 1 (1948)/49) zit. n. (37)
(107) Markoff, N. G.: Leberbiopsie und Hepatogramm; Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskr. und Stoffwechselkr., Georg Thieme Verlag, Bad Kissingen 1950, z. n. (37)
(108) Rohok K. u. Mit.: Aspirationsbiopsie der Leber; Erg. inn. Med. 61, 636 (1942) zit. n. (37)
(109) Laudahn, G.: Zur Frage der Serumeisenvermehrung bei Hepatitis; Ärztl. Forschung 9, 412 (1955) zit. n. (37)
(110) Heilmeyer, L.: Pat ol. Physiologie des Eisenstoffwechsels der Leber" Verh. Dtch. Ges. Verdauungs-u. Stoffwechselkr. . S. 32, Thieme Stuttgart 1953, zit. n. (37)
(111) Dubs, P.: Das Serumeisen in der Diff. Diagnose des Ikterus; Schwz. med. Wschr. 82, 73 (1952) zit. n. (37)

(112) Benda, L., Engelhardt, H., Rissel, R!: Zur klin. Bedeutung des Serumeisens für die Diff. Diagnose bei Leber-u. Gallenwegserkrankungen; Wien. klin. Wschr. 67, 804 (1955) zit. n. (37)
(113) Reissmann, K. R. u. a.: The serum iron in experimental hepatocellular necrosis; J. Labor and Clin. Med. 43, 572 (1954) zit. n. (37)
(114) Brendstrupp, P.: Serum iron, total iron-binding capacity of serum and serum sopper in acute hepatitis; Actamed. scand. 146, 107 (1953) z. n. (37)
(115) Donner, L., Daum, S.: Serumeisen u. totale Eisenbindungsfähigkeit des menschlichen Serums bei einigen patholZuständen; Cas. cesk. lék. 91, 393 (1952) zit. n. (37)
(116) Holmberg, C. G., Laurell, C. B.: Studies on the capacity of serum to bind iron; Acta physiol, scand. 10, 307 (1947) zit. n. (37)
(117) Konitzer, K. u. a.: Z. inn. Med. 10, 801 (1955) zit. n. (37)
(118) Lange, J.: Habilitationsschrift 1956; zit. n. (37)
(119) Klein, E.: Eine einfache Methode zur Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Blutes u. deren Verhalten bei Leberkr.; 5. Congrés de la soc. Europ. d. Hematologie, Freiburg/Br., S. 169; Springer, Berlin 1956, z. n. (37)
(120) Klein, E., Schmitt, W.: Eisenresorption u. Serumtransferrin bei Leberkrankheiten; Klin. Wschr. 34, 297 (1956) zit. n. (37)
(121) Wuhrmann u. Jasinski; zit. n. (37)
(122) Eikermann, H.: Schwz. Ap.-Ztg., 94, 255-360 (1956) zit. n. (37) S. 21
(123) Goldeck, H.: Initiale u. protrahierte Resorptionsleistung oraler Eisen^{2+} u. -$^{3+}$-Kombination; Med. Klinik 35, 1371 (1954)
(124) Zilliacus, H., Putkinen, T!: Gynecologia 134, 32 (1952) zit. n. (125)
(125) Thedering, F. jun.: Möglichkeiten und Grenzen der Eisentherapie; Der Landarzt 33, 7, 169-174 (1957)
(126) Straub u. Goldeck: Klin. Mon.-Blätter f. Augenh. 125, 408 (1954)
(127) Goldeck, Herrnring, Schmidt: Fol. Hämat. 69, 225 (1950)

(129) Meardi, G.: Therapeutische Umschau u. med. Bibliographie Nr. 6 XV Jahrgang 1958
(130) Ersley: Blood 8, 349 (1953) zit. n. (129)
(131) Grant and Root: Physiol. Rev. 32 449 (1952) zit. n. (129)
(132) Pizak et al.: Lab. Clin. Med. 46, 671, (1955) zit. n. (129)
(133) Fried et al: Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 92, 203 (1956) zit. n. (129)
(134) Goldwasser, Jacobsen, Fried, Pizak:: Science 125, 1085 (1957) zit. n. (129)
(135) Astaldi, G., Meardi, G.: Der Effekt von i. v. injiziertem Kobalt auf die Reifung der embryonalen Erythroblasten; med. Monatsschr. 3, 162-165 (1958)
(136) Orten: Amer. J. Physiol. 114, 414, (1935/36) zit. n. (135)
(137) Orten and Bucciero: J. BiolChem. 176, 961, (1948) zit. n. (135)
(138) Barron, A. G. and Barron, E. S. G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35, 407 (1936/37) zit. n. (135)
(139) Davis: Amer, J. Physiol. 129, 140 (1940) zit. n. (135)
(140) Gobbel u. Lang: Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 198, 73 (1941) zit. n. (135)
(141) Davis, Mocullough and Rigdon: J. Lab. Clin. Med. 30, 325 (1945) zit. n. (135)
(142) Seibold, M.: Spurenelemente in der menschlichen Ernährung, Mü. med. Wschr. 102, 261 (1960)
(143) Di Lollo: Arch. Scien. Med., 91, 1, (1951) zit. n. (135)
(144) Laforet u. Thomas: J. Biol. Chem. 218, 595 (1955) zit. n. (135)
(145) Jacobsen et al.: Natur 179, 633, (1957) zit. n. (135)
(146) Rambach et al.: J. Lab. Clin. Med. 48, 933 (1957) zit. n. (135)
(147) Eikermann zit. n. (135)
(148) Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Springer 1955
(149) Thedring, F. jun.: Med. Klin. 48, 1144 (1953)
(150) Hallen zit. n. (3) S. 129

(151) Dennig: Lehrbuch der inneren Medizin, 4. Auflage, S. 337 Band I
(152) Weißbecker, L.: Kobalt als Spurenelement u. Pharmakon, Stuttgart 1950
(153) Bucciero a. Orten: Blood IV, 395 (1949)
(154) Wolff u. Barthel: Mü. Med. Wschr. (1951) S. 467
(155) v. Euler u. Glaser: Dtsch. Med. Wschr. (1950) S. 631
(156) Baumhoff: Med. Klin. 1105 (1950) zit. n. (165)
(157) Dammertz: Ärztl. Praxis 26 (1951) zit. n. (165)
(158) Esser u. Lämmler: Med. Mschr. 93, (1951) zit. n. (165)
(159) Fargel u. Würzinger: Der Chirurg (1952) 569; zit. n. (165)
(160) Haehner u. Eisenreich: Ärztl. Wschr. (1952) 227; zit. n. (165)
(161) Herhaus, Tuberculosearzt (1952) 2; zit. n. (165)
(162) Pelzer: Neue Med. Welt (1950) 33/34; zit. n. (165)
(163) Popp u. Geisberger: Wien. Med. Wschr. (1952) 831, zit. n. (165)
(164) Creutz u. Steinhoff, Prophylaxe der Frühgeborenenanämie mit Kobalt-Ferriecit; Kinderärztl Praxis 1958, 1
(165) Buchwald, Krings und Petrides; Fortschritte der Medizin (1954) S. 159/60 Nr. 7/8
(166) Weißbecker, L.: Dtsch. Med. Wschr.; (1950), S. 116; zit. n. (169)
(167) Wolff: Klin. Wschr. (1950), S. 279; zit. n. (169)
(168) Wilberg: Münch. Med. Wschr. (1950) S. 1373; zit. n. (169)
(169) Wolff: Grundlagen und Ergebnisse der Kobalttherapie; Med. Monatsschrift 5. Jahrgang, S. 239

TABELLE I : 50 behandelte Fälle

Nr.	Name	Alter	Befund, Anamnese, Strahlentherapie (1=bis zum Beginn, 2=bis zum Abschluß der Kobalteisenbehandlung), Gewicht (1=vor, 2=nach der Kobalteisenbehandlung)	Vor der Behandlung: Hb (g) Erythrozyten (E) Retikulozyten (R) Färbeindex (FI)	Vor der Behandlung: SES in gamma % vor u. nach Belastung EBK	Dauer und Art der Behandlung	nach der Behandlung: Hb (g) Erythrozyten (E) Retikulozyten (R) Färbeindex (FI)	nach der Behandlung: SES in gamma % vor u. nach Belastung EBK
Gruppe A								
2	M.G.	44	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ gut, EZ mäßig, BS 22/43, seit 5 Mon. Metrorrhagien, Müdigkeit, 500 r u. 1920 mgeh (1); 5400 r u. 3900 mgeh (2); 74,3 kg (1); 72 kg(2)	Hb 8 E 3,82 R 9 FI 0,65	129 262 94	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe tgl.	Hb 9,3 E 4,61 R 5 FI 0,63	70 80 108
29	V.N.	59	Collum-Ca II (Adeno-Ca) AZ u. EZ schlecht, anämisches Aussehen, seit 4 Wochen leichte Blutungen; 2760 r u. 3120 mgeh(2); 49,6 kg (1); 48,2 kg (2)	Hb 10,6 E 3,4 R 2 FI 0,97	49 147	14 Tage 3x2 Co-Fe-Tabl. tgl.	Hb 12,8 E 3,95 R 13 FI 1,01	112 180
9	M.L.	56	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ mäßig, EZ gut, seit 4 Mon. Blutungen; 1000 r + 2200 mgeh (1); 5000 r + 4180 mgeh(2); 68,5 kg(1); 67,5 (2)	Hb 8,3 E 4,18 R 4 FI 0,62	70 105 52	14 Tage, 3x2 Co-Fe Tabl.	Hb 12,4 E 3,78 R 3 FI 1,03	140 213 112
12	M.S.	46	Collum-Ca II (Plattenepithel) BS 9/14, AZ u. EZ gut, seit 5 Wochen geringe Dauerblutung; 1800 r + 1980 mgeh (1); 7200 r + 3900 mgeh (2); 52 kg (1), 51,5 kg (2)	Hb 8,8 E 3,61 R 4 FI 0,76	91 273 220	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 12,4 E 3,74 R 5 FI 1,04	87 196 168
4	J.D.	48	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, seit 8 Mon. leichte Dauerblutungen; 1800 r + 1680 mgeh (1); 7200 r + 3360 mgeh (2); 80 kg(1), 79,5 kg (2)	Hb 9,9 E 3,93 R 5 FI 0,79	119 126 87	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 11,2 E 4 R 7 FI 0,87	98 112 94

10	E. D.	55	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ schlecht, EZ mäßig, BS 6/15, seit 14 Mon. leichte Gewichtsabnahme, seit 2 Mon. Tropfenblutung, Müdigkeit; 2400 r + 1920 mgeh (1); 6600 r + 3840 mgeh (2); 58 kg (1), 57,3 kg (2)	Hb E R FI	8,9 3,66 6 0,76	91 150 94	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe, dann 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	13,6 3,75 3 1,13	91 94 119
15	T. S.	74	Adeno-Ca des Corpus ohne Infiltration. AZ mäßig, EZ gut, BS 2/4, anämisches Aussehen, blutiger Fluor, vor 3 Wochen stärkere Blutung; 2400 r + 1800 mgeh (1); 7800 r + 1800 mgeh (2);	Hb E R FI	11,5 3,84 5 0,93	140 147 101	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb E R FI	13,2 4,29 6 0,96	126 133
17	F. Z.	58	Zustand nach Vulva-Abtragung wegen Kraurosis Vulvae und Ca 600 r (1); 3200 r (2); 55 kg (1), 56,5 kg (2)	Hb E R FI	9,2 4,64 2 0,62	133 136 129	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb E R FI	14,4 4,28 2 1,05	112 122 108
18	E. L.	54	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ mittel, BS 60/100, vor 12 Wochen massive Blutung, 400 r + 2600 mgeh (1); 5200 r + 4280 mgeh (2); 62,7 kg (1), 62,3 kg (2)	Hb E R FI	9,6 3,64 3 0,83	101 122 112	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb E R FI	12 3,79 4 0,99	115 168
37	A. B.	66	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ mäßig, seit 1 Mon. leichte Blutungen 2000 r + 1980 mgeh (1); 6000 r + 3120 mgeh (2)	Hb E R FI	12,0 4,18 18 0,9	122 144 EBK 122	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb E R FI	13,4 4,24 12 0,99	112 124 EBK 112
42	W. H.	28	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, Leuko 14800, seit 5 Wochen Blutungen 1800 r +1920 mgeh (1); 9000 r + 5760 mgeh (2); 56,5 kg (1), 56,6 kg (2)	Hb E R FI	12 3,95 6 0,95	136 200 EBK 286	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe, dann 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	15 4,47 12 1,05	88 116 EBK 388
49	R. S.	49	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ gut, EZ mäßig, vor 1 u. vor 1/2 Jahr leichte, vor 3 Mon. starke Blutung 3000 r + 1200 mgeh (1); 6500 r + 2160 mgeh (2);	Hb E R FI	13,6 4,22 7 1,01	120 166	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb E R FI	15,2 5,26 8 0,9	96 108 EBK 296
80	T. K.	57	Collum III (Plattenepithel) Spätrezidiv nach 20 Jahren Gewichtsabnahme, BS 56/60, 2400 r (1), 4400 r	Hb E R	10 3,34 7	116 122 EBK 316	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb E R	12,6 4,38 7	100 146 EBK 300

45	A.S.	50	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, vor 14 Tagen plötzlich massive Blutung; 1200 r + 1920 mgeh (1); 6600 r + 3840 mgeh (2); 63,7 (1), 62,3 kg (2)	Hb 12,2 E 3,64 R 12 FI 1,05	86 88 EBK 286	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe, dann 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 13,2 E 4,14 R 20 FI 1,0	60 56 EBK 310
34	B.H.	54	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ mittel, BS 15/30, seit 3 Wochen Dauerblutung 3000 r + 1920 mgeh (1), 8500 r + 3600 mgeh (2); 64 kg (1)	Hb 12,4 E 3,67 R 2 FI 1,06	120 204 EBK 170	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 13 E 4,58 R 4 FI 0,89	80 320 EBK 380
27	A.S.	49	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, seit 6 Mon. Dauerblutungen; 1500 r (1), 7000 r (2); 87,5 kg (1) 83,4 kg (2)	Hb 8,6 E 3,68 R 5 FI 0,73	40 104 EBK 240	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 12,4 E 4,03 R 5 FI 0,96	40 64 EBK 190
16	E.K.	43	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ gut, EZ mäßig, BS 18/41, seit 2 Mon. Metrorrhagien, 3500 r + 2000 mgeh (1); 8000 r + 3920 mgeh (2); 67,7 kg (1), 67,3 kg (2)	Hb 10 E 3,74 R 3 FI 0,82	59 413 395	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 11,2 E 3,77 R 7 FI 0,93	52 301
19	R.W.	20	Collum-Ca III (Adeno-Ca) AZ u. EZ gut, seit 4-5 Mon. starker Fluor, verstärkte letzte Regel 3600 r + 1200 mgeh (1); 9600 r + 3120 mgeh (2); 65 kg (1), 64 kg (2)	Hb 10,8 E 3,46 R 4 FI 0,97	31 311 217	14 Tage, 3x2 Co-Fe-Tabl.	Hb 11 E 4,02 R 7 FI 0,85	56 315
81	A.F.	52	Collum-Ca II (Plattenepithel) kurz vor Einweisung starke Dauerblutung, vor der Behandlung 2 Radiumeinlagen und Rö-Bestrahlungen	Hb 12,2 E 2,86 R 5 FI 1,33	98 112	14 Tage, 3x2 Fe-Co-Tabl.	Hb 14,3 E 3,12 R 10 FI 1,43	110 132
77	A.S.	45	Collum-Ca III (Plattenepithel AZ u. EZ mittel, BS 35/55, anämisches Aussehen, vor 2 Jahren starke 14 tägige Dauerblutung, vor 4 Mon. Beginn einer 1-monatigen Dauerblutung, die nach 14 täg. Pause erneut einsetzte	Hb 7,0 E 2,91 R 3 FI 0,75	50 104 EBK 250	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb 9,8 E 3,37 R 11 FI 0,91 nach weiteren 6 Tagen Hb 10,4 E 4,07 R --- FI 0,80	60 372 EBK 260

13	A. L.	48	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ mittel, BS 20/30, seit 6 Mon. Kontaktblutungen, in letzter Zeit ungewohnte Müdigkeit, anämisches Aussehen, 1200 r und 1980 mgeh (1); 6000 r + 3660 mgeh (2)	Hb E R Fl	8,0 4,01 2 0,62	70 94 77	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe, dann 3x2 Co-Fe Tabl. tägl.	Hb E R Fl	13,4 3,64 4 1,14	77 140 84
26	K, F,	58	Collum-Ca III (Plattenepithel) seit 5 Jahren gelbgl.-blutiger Ausfluß 1680 mgeh (1) 3360 mgeh (2); 77,5 kg (1+2)	Hb E R Fl	12,0 4,31 8 0,87	36 56 EBK 156	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R Fl	13,2 4,25 12 0,97	48 60 EBK 248
41	R. P.	50	Collum Ca II (Plattenepithel) AZ mäßig, EZ gut, anämisches Aussehen, vor 3 Mon. 5 Tage lange Blutung, von der Patientin als letzte Regel gedeutet, vor 2 Mon. Kohabitationsblutung; 6000 r + 1920 mgeh (1); 9600 r + 5520 mgeh (2); 67,5 kg (1); 68,5 kg (2)	Hb E R Fl	11,8 3,68 22 1,00	48 60 EBK 248	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R Fl	13,4 3,55 10 1,18	46 40 EBK 346
43	M. M.	51	Collum-Ca IV (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, seit 2 Jahren starke unregelmäßige Blutungen, seit 1/2 Jahr Kopfschmerzen u. Müdigkeit 2800 r + 1920 mgeh (1); 6400 r + 4560 mgeh (2) 93,3 kg (1+2)	Hb E R Fl	12 3,89 8 0,96	44 68 EBK 194	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe, dann 3x2 Tabl. Co Fe	Hb E R Fl	14,2 4,39 18 1,01	74 92 EBK 224
47	K. S.	70	Inoperables Ovarial-Ca (bis zur Beckenwand) Seit 4 Mon. Schmerzen im Unterbauch, AZ u. EZ mäßig; 400 r (1); 3600 r (2); Nägel: sehr dünn, weich, kurz, flach	Hb E R Fl	9,8 3,27 18 0,93	36 36 EBK 236	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb E R Fl	12,4 3,93 7 0,98	52 56 EBK 202
50	E. L	44	Collum-Ca I-II (Plattenepithel) AZ u. EZ mäßig, seit 3-4 Jahren Leibschmerzen mit zunehmendem Kräfteschwund, keine Blutungen, in letzter Zeit Haarausfall an den Schläfen; 400 r (1); 4000 r + 1400 mgeh (2); 58 kg (1) 57 kg (2)	Hb E R Fl	12,2 3,8 6 1,00	48 48 EBK 248	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb E R Fl	15,6 5,25 8 0,93	64 76 EBK 214

Gruppe B:

20	A. L.	65	Collum-Ca III (Plattenepithel) Az mäßig, EZ gut, BS 4/24, seit 3 Mon, leichte Blutungen bei bestem subjektiven Wohlbefinden; 1920 mgeh (1); 4500 r + 3840 mgeh (2); 69,8 kg (1) · 73,3 kg (2)	Hb E R FI	14 3,92 5 1,12		70 224	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	15 4,14 4 1,14		66,5 108,5
32	F. D.	65	Collum-Ca Iv (undifferenziertes solides Ca) mit Metastasierung in die Vagina Temp. subfebril, später afebril, AZ u. EZ gut, seit 10 Jahren Ausfluß, seit 2 Wochen Blutung; 1680 mgeh (1); 6000 r + 3360 mgeh (2); 63,5 kg (1); 62 kg (2)	Hb E R FI	10,4 2,47 4 1,30	EBK	48 104 -	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	10,3 2,51 7 1,28	EBK	116 116 316
78	M. T.	51	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ schlecht, BS 60/100, seit 1 Jahr unreglmäßige Blutungen, vor 3 Mon. 14 tägige Dauerblutung 4000 r + 3600 mgeh (2)	Hb E R FI	12,8 3,67 4 1,09	EBK	46 136 296	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb E R FI	13,5 4,1 4 1,02	EBK	116 122 316
25	M. W.	38	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ mittel, EZ gut, seit 10 Mon. stärkere Periodenblutungen, alle 14 Tage Zwischenblutungen, Ausfluß, seit 14 Tagen Dauerblutung 3000 r + 2160 mgeh (1); 7000 r + 6060 mgeh (2)	Hb E R FI	10 3,24 2 0,96	EBK	45,5 66,5 95,5	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	11 3,83 5 0,90	EBK	80 164 95,5
3	E. S.	60	Collum -Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, BS 89/98, seit 7 Mon. Fluor und Brennen, keine Blutungen 3250 r + 3360 mgeh (1) 5000 r + 4560 mgeh (2) 74,5 kg (1) 70,5 kg (2)	Hb E R FI	8 3,63 7 0,69		70 84 59,5	14 Tage, 3x2 Tab. Co-Fe	Hb E R FI	7,7 3 5 0,80		126 150,5 147
31	R. B.	56	Collum-Ca III-IV (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, seit 2 Mon. beim Wasserlassen Schmerzen, kein Ausfluß keine Blutungen; 1680 mgeh (1); 6000 r + 3360 mgeh (2), 73,5 kg (1) 71,5 kg (2)	Hb E R FI	12,6 5,09 5 0,77		38,5 70	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb E R FI	12 3,45 7 1.09		76 104

Gruppe B

33	A. S.	65	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. E. mittel, seit 1/2 Jahr metrorhagische Blutungen, in der Anamnese Rhagaden am Mundwinkel, jetzt starke Längs-u. Querrillungen d. Fingernägel; 1200 mgeh (1) 3000 r u. 2400 mgeh (2) 66 kg (1+2)	Hb 12,2 Eg 4,25 R 5 FI 0,90	60 112 EBK 210	14 Tage 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 12,6 E 3,72 R 11 FI 1,06	140 164 EBK 290

Gruppe C

22	F. L.	56	Collum-Ca I (Plattenepithel) Az u. EZ schlecht, BS 16/35, anämisches Aussehen, vor 4 Jahren Magenresektion wegen Ca ventriculi, seit 2 Mon. leichte Blutungen nach Bauchpresse und Anstrengung, in letzter Zeit Müdigkeit; 4800 r + 3600 mgeh (2) (2(48,5 kg (1) 47,5 kg (2)	Hb 12,4 E 4,2 R 6 FI 0,92	143,5 203 EBK 293	21 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 11,2 E 3,48 R 8 FI 1,00	134 176 EBK --
23	T. H.	44	Collum-Ca I (Plattenepithel) Temp. subfebril, BS 28/49, AZ u. EZ mäßig, anämisches Aussehen seit 6 Mon. unregelmäßige Blutungen, bräunl. Ausfluß 1920 mgeh (1); 5400 r + 3840 Mgeh (2), 61,5 kg (1) + 60,5 kg (2)	Hb 11,6 E 3,54 R 5 FI 1.02	119 140 EBK 269	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 10,6 E 3,52 R 6 FI 0,94	80 128 EBK ---
24	F. L.	48	Collum-Ca I (adenoides undifferenziertes Ca) AZ u. EZ gut, vor 6 Wochen eine Kontaktblutung, Magenbeschwerden, (angeblich Mangel an Salzsäure); 1200 r + 1680 mgeh (1);6600 r + 3360 mgeh (2), 64,7 kg (1), 63 kg(2)	Hb 11,2 E 3,64 R 5 FI 0.96	140 140 EBK 190	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 11,8 E 3,95 R - FI 0,93	128 132 EBK -
28	M. G.	50	Collum-Ca II (Plattenepithel) Temp. subfebril und febril, AZ u. EZ. mittel, vor mehreren Wochen eine Blutung; 1800 r + 1920 mgeh (1);9600 r + 4880 mgeh (2) 47,5 kg (1) 45,8 kg (2)	Hb 12 E 3,8 R 4 FI 0,99	164 172 EBK -	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 12,4 E 3,95 R 8 FI 0,98	80 108 EBK 280

Noch Gruppe C

30	H. Ü.	65	Corpus-Ca (sehr unterschiedlich differenziertes Adeno-Ca, evtl. Carcino-Sarkom), rechtes Parametrium hoch oben etwas gestrafft, Az u. EZ gut, seit 2 Mon. gelblicher Ausfluß, der allmählich blutig wurde. Seit 2 Mon. Kurzatmigkeit, Schwindel u. Übelkeit 2400 r + 1680 mgeh (1); 7800 r + 3710 mgeh (2) 83,7 kg (1) 83,2 kg (2)	Hb 12,6 E 3,5 R 12 FI 1,12	98 112 EBK -	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 12,6 E 3,78 R 6 FI 1,04	124 124 EBK 124
35	K. P.	56	Corpus-Ca I (Adeno-Ca) Parametrien und Adnexbereiche frei AZ u. EZ gut, 600 r + 1680 mgeh (1); 5400 r + 3680 mgeh(2) 74 kg (1), 73 kg (2), seit 2 Mon. tropfenweise Dauerblutung	Hb 12,4 E 4,01 R 6 FI 0,97	144 204 EBK 344	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 12,4 E 4,15 R 7 FI 0,94	88 141 EBK 200
36	A. P.	59	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, vor 12 Jahren Kropfoperation, vor 6 Wochen drückende Unterleibsbeschwerden und weißlicher Ausfluß, Varizen an beiden Unterschenkeln 4200 r+ 1920 mgeh (1); 7800 r + 3840 mgeh (2) 76,3 kg (1)	Hb 13 E 3,94 R 4 FI 1,03	198 228 EBK 348	18 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 14 E 4,29 R 12 FI 1,02	148 212 EBK 348
1	J. M.	50	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, BS 56/82, seit 2 Mon. verstärkte und jeweils auf 3 Wochen verlängerte Regelblutungen; 2500 r + 1440 mgeh (1); 7500 r + 3600 mgeh (2); 80,5 kg (1), 79 kg (2)	Hb 7,7 E 3,7 R 10 FI 0,65	59,5 126 491	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 7,2 E 3,68 R 3 FI 0,61	35 406 364
38	E. K.	49	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ u. EZ mäßig, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, seit 1 Jahr allmählich rötlich werdender Ausfluß, in der letzten Zeit 5 längere Blutungen, davon die letzte stark, 800 r (1) 2800 r (2)	Hb 10,6 E 4,03 R 8 FI 0,82	60 142 EBK 110	51 Tg. m. 16 Tg. Unterbr. 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 9,8 E 2,95 R 17 FI 1,04	48 61 EBK 198

Noch Gruppe C

39	T.W.	49	Primär hochsitzendes Collum-Ca III (Adeno-Ca der Cervix) AZ u. EZ gut (Anamnese fehlt) 1000 r + 1680 mgeh (1); 6000 r + 3600 mgeh (2), 54 kg (1) 52,9 kg (2)	Hb 11,6 E 3,57 R 10 FI 1.01	36 72 EBK 336	14 Tage, 5x2 Amp. Co-Fe dann 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 9,2 E 3,11 R 12 FI 0,92	40 60 EBK 340
79	M.G.	55	Collum-Ca III (plattenepithel) AZ mäßig, EZ gut, BS 50/90, vor 10 Mon. in der Meno-Pause auftretende Blutungen von wechsld. Stärke und wochenl. Dauer, vor 4 Wochen erneute Blutung, 1000 r (1); 2500 r + 1680 mgeh (2)	Hb 11,2 E 3,68 R 9 FI 0,95	50 24 EBK 300	14 Tage, 10x2 Amp. Co-Fe	Hb 10,6 E 2,89 R 7 FI 1,15 Hb 12 (14 Tage später)	44 56 EBK 444
11	G.M.	52	Collum-Ca III (Plattenepithel) Az u. EZ mäßig, prätibiale Ödeme, vor 10 Mon. 2 Blutungen, vor 2 1/2 Mon. 2 sehr starke arterielle Blutungen aus dem Tumorkrater 800 r (1), 2200 r (2); 51 kg (1) 46 kg (2)	Hb 10,2 E 3,75 R 3 FI 0,85	28 35 35	14 Tage 3x2 Tabl. tgl. Co-Fe	Hb 10,4 E 3,85 R 8 FI 0,85	24,5 31,5 59,5
21	M.N.	65	Collum-Ca III (Plattenepithel) Temp. subfebril. AZ mäßig, EZ gut Leuko 11900, seit 6 Mon. alle 14 Tage 3-Tage-lange Blutungen, vor 12 Tagen wesentlich stärkere u. länger anhaltende Blutungen, seitdem schwache Dauerblutung, 3000 r + 1680 mgeh (1), 7500 r + 3120 mgeh (2), 63 kg (1), 60,5 kg (2)	Hb 10,2 E 3,43 R 7 FI 0,93	14 21	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 10,4 E 3,68 R 8 FI 0,88	56 59
40	J.R.	39	Collum-Ca II (Plattenepithel) AZ u. EZ gut, BS 91/123, seit 20 Mon. häufig leichte Kontaktblutungen, vor 10 Mon. 2 stärkere Blutungen, vor 2 Mon. Beckenvenen-Thrombophlebitis (Behandlung mit Marcumar, Irgapyrin, Antobiotika)	Hb 12 E 3,89 R 8 FI 0,96	44 68 EBK 194	14 Tage 5x2 Amp. Co-Fe dann 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 10,8 E 3,8 R 9 FI 0,89	30 36 EBK 230

Noch Gruppe C

44	C. G.	48	Collum-Ca III-IV (Plattenepithel) AZ u. EZ gut. Leuko 12200, seit 3 Mon. Müdigkeit u. Appetitlosigkeit, seit 5 Mon. Schmerzen; 1000 r + 1680 mgeh (1); 6000 r + 5040 mgeh (2), 77,7 kg (1), 75 kg (2)	Hb 10,6 E 3,16 R 14 FI 1,05	44 44 EBK 94	14 tage, 5x2 Amp. Co-Fe dann 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 11,2 E 3,12 R 9 FI 1,12	52 48 EBK 352
51	W. B.	39	Collum-Ca I (Plattenepithel) Az u. EZ gut, seit 1/2 Mon. Kontaktblutungen, seit 2-3 Mon. weißlicher Ausfluß, 7800 r + 3840 mgeh (1), 9600 r + 5760 mgeh (2) 52 kg (1), 49,5 kg (2)	Hb 13,2 E 4,57 R 6 FI 0,90	72 76 EBK 272	14 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 14,4 E 4,67 R 11 FI 0,96	72 92 EBK 272
53	M. S.	46	Collum-Ca III (Adeno-Ca) Primäres Cervis-Ca Temp. febril, AZ u. EZ mittel, seit 2 Jahren unregelmäßige u. verlängerte Periode 600 r + 960 mgeh (1); 7800 r + 2160 mgeh (2) 57,5 kg (1) 55,5 kg (2)	Hb 11 E 3,56 R 7 FI 0,96	52 80	15 Tage, 3x2 Tabl. Co-Fe	Hb 10,6 E 3,61 R 7 FI 0,92	48 105 EBK 248

Tabelle II (unbehandelte Ca-Fälle)

Fall-Nr.	Name	Alter	Diagnose, Anamnese, Strahlentherapie	Hb, Erythrozyten(E), Retikulozyten(R) % Färbeindex (F.I.) Serumeisen (SE) in gamma %, EBK				
76	E.F.	51	Collum-CaII (Plattenepithel) Az u. EZ mäßig, seit 14 Tagen Dauerblutung	Hb	12,5		104	
				E	3,87		420	
				R	6	EBK	304	F.I. 1,02
55	A.M.	52	Zustand nach Laparotomie wegen Ovarial-Ca, beiderseitige Infiltration der Danexe, AZ u. EZ gut, 1200 r u. 1920 mgeh(1)	Hb	9,3		115	
				E	2,97		143	
				R	10		84	F.I. 0,98
60	T.H.	50	Corpus-Ca(I) (undifferenziertes solides Ca), Az u. EZ mässig, vor 1 Jahr ulcus duodeni	Hb	11,3		129	
				E	3,43		196	
				R	4		101	F.I. 1,03
61	E.S.	65	Collum-Ca II (Plattenepithel) BS 4/7, AZ u. EZ mittel, seit 6 Mon. geringer rötlich-brauner Ausfluß	Hb	11,2		119	
				E	3,54		206	
				R	5		126	F.I. 0,99
68	E.D.	55	Collum-Ca II (Plattenepithel) Az u. EZ mäßig, blaß, vor 7 Monaten Blutung, seitdem Fluor, 3000 r u. 1680 mgeh(1)	Hb	13,6		148	
				E	4,51		172	
				R	7	EBK	298	F.I. 0,94
70	J.E.	53	Corpus-Ca I (Adeno-Ca), Az u. EZ gut, seit 2 Mon. ständig Metrorrhagien, 600 r u. 1920 mgeh	Hb	13,6		116	
				E	4,23		124	
				R	6	EBK	216	F.I. 1,00
71	TS	61	Collum-Ca III (Plattenepithel AZ u. EZ. mäßig, seit 4 Mon. Blutungen u. Fluor 1500 r u. 1680 mgeh (1)	Hb	11,8		84	
				E	2,96		122	
				R	10	EBK	284	F.I. 1,25
56	K.F.	51	Collum-Ca III (unreifes Plattenepithel), Temp. subfebril u. febril, Leuko 11000, Az u. EZ gut, weit 2 Mon. verstärkte Regelblutung u. gelblicher Ausfluß 1600 r (1)	Hb	9,3		28	
				E	3,25		115	
				R	16		77	F.I. 0,90
67	R.K.	49	Collum-Ca III (Plattenepithel) Temp. febril, Az u. Ez schlecht seit 3 Mon. sehr starke Blutungen, 1500 r u. 1440 mgeh (1)	Hb	8,4		26	
				E	-		192	
75	W.K.	47	Collum-Ca III (Plattenepithel) AZ mittel, EZ gut, kürzlich 14-tägige Dauerblutung, 500 r n. 1680 mgeh (1)	Hb	9,8		72	
				E	3,33		432	
				R	5	EBK	322	F.I. 0,92

Fall-Nr.	Name	Alter	Diagnose, Anamnese, Strahlentherapie	Hb, Erythrozyten (E), Retikulozyten (R)% Färbindex (F.I.) Serumeisen (SE) in gamma %, EBK				
74	M. B.	47	Ovarial-Neo, links mit Beckenwand verlötet, AZ u. EZ schlecht, seit 2 Mon. Schmer- u. Ausbleiben der Periode, starke Gewichtsabnahme, Ascites	Hb E R	11,8 3,76 5	66 88 EBK 216	F.I.	0,98
54	A. B.	65	Corpus-Ca I (Adeno-Ca), AZ mittel, EZ gut BS 6/10, seit 5 Jahren starker blutiger Ausfluß, vor 2 Mon. starke Blutung 6600 r u. 4520 mgeh (1)	Hb E R	8,3 3,45 6	73 105 66	F.I.	0,75
58	E. W.	60	Corpus-Ca I (Adeno-Ca), AZ u. EZ gut BS25/49, seit 12 Jahren unter Kontrolle wegen Verdacht auf Ca, erst jetzt histol. nachweisbar, schwache Blutungen, 400 r u. 2400 mgeh (1)	Hb E R	10,9 3,56 8	63 112 136	F.I.	0,96
64	R. E.	55	Sarcoma uteri (polymorph) mit Meta in LWS u. Douglas, schlechter AZ, adipös, BS 20/45, Gewichtsabnahme, blutiger Fluor,	Hb E R	11,0 3,64 8	63 70 EBK 213	F.I.	0,86
65	G. S.	40	Collum-Ca III (Plattenep.), AZ u. EZ gut, seit 2 Mon. unregelm. Periode, 1920 mgeh (1)	Hb E R	10,8 3,54 8	32 44	F.I.	0,96
66	L. K.	64	Collum-Ca II (Plattenep.), AZ u. EZ schlecht, BS 80/122, anämisches Aussehen, seit 4 Mon. blutiger Fluor, seit 2 Wochen stärkere Blutungen, starker Gewichtsverlust 6000 r u. 1440 mgeh (1)	Hb E R	10,0 3,41 9	52 72	F.I.	0,92
72	R. H.	59	Inoperables Ovarial-Ca (undifferenziertes, solides) mit ausgedehnter peritonealer Aussaat u. Lebermeta AZ u. EZ schlecht, BS 44/96, seit 1/2 Jahr Fremdkörpergefühl im Unterleib, seit 1 Jahr ausfallende und brüchige Haare, Nägel: kurz, dünn, weich, Müdigkeit, 6600 r (1)	Hb E R	12,6 4,12 5	32 32 EBK 232	F.I.	0,96

Tabelle III (Kontrollfälle

Fall Nr.	Name	Alter	Diagnose und Anamnese	Blutbild: Hb, Erythrozyten (E), Färbeindex (FI)			
1	E. B.	55	Zustand nach Exstirpation eines papillären Zystadenokarzinoms beider Ovarien und mehrerer abdomineller Metastasen	Hb E FI	12 3,84 0,99	Hb E FI	12,7 3,97 0,99
2	M. H.	50	Collum-Ca III seit 2 Mon. leichte Metrorrhagien	Hb E FI	12,3 3,78 1,02	Hb E FI	9,0 3,04 0,94
3	V. R.	65	Zustand nach Totalexstirpation wegen Adeno-Ca des Uterus seit 18 Mon. leichte Blutungen	Hb E FI	13,8 4,35 1,00	Hb E FI	11,8 3,54 1,03
4	M. M.	54	Collum-Ca III seit 6 Mon. starke Blutungen	Hb E FI	14,2 4,33 1,02	Hb E FI	15,0 4,55 1,01
5	M. A.	60	Collum-Ca III seit 4 Mon. bräunlich-gelblicher Ausfluß	Hb E FI	12,7 3,80 1,00	Hb E FI	12,2 3,78 1,01
6	A K.	42	Ovarial-Ca I seit 3 Monaten Unterleibsschmerzen	Hb E FI	12,6 3,94 1,00	Hb E FI	12,8 3,91 1,00
7	M. G.	72	Adeno-Ca uteri seit 1 1/2 Mon. Blutungen	Hb E FI	12,6 3,91 1,05	Hb E FI	12,0 3,70 1,01
8	M. P.	72	Ovarial-Ca IV seit 5 Mon. Blutungen, vor 3 Mon. starke 3tägige Blutung	Hb E FI	13,0 4,07 1,00	Hb E FI	13 8 4,30 1,00
9	A. G.	59	Adeno-Ca des Corpus mit Infiltration der Parametrien, vor 7,4 und 1 Jahr Blutungen	Hb E FI	12,1 3,76 1,00	Hb E FI	12,2 3,67 1,04
10	A. K.	64	Collum III seit 6 Mon. mittelstarke Blutungen	Hb E FI	13,0 4,05 0,99	Hb E FI	13,0 3,95 1,01
11	S. M.	77	Adeno-Ca des Uterus I seit 2 Mon. Blutungen	Hb E FI	10,9 3,45 0,99	Hb E FI	11,8 3,53 1,03
12	T. K.	47	Collum-Ca II seit 4 Monaten Kontaktblutungen u. verstärkte Menses	Hb E FI	14,4 4,22 1,04	Hb E FI	13,6 4,28 0,99
13	T. H.	59	Collum-Ca II seit 1 1/2 Mon. starke Blutungen	Hb E FI	15,2 4,64 1,01	Hb E FI	12,8 3,93 1,01
14	M. J.	52	Collum - Ca II seit 8 Tagen heftige Blutungen	Hb E FI	10,0 3,11 0,99	Hb E FI	9,0 3,09 0,95

15	T. S.	55	Collum-Ca II seit 4 Mon. leichte Blutungen	Hb E Fl	13,2 3,90 1,03	Hb E Fl	14,0 4,34 1,01
16	W. S.	50	Collum-Ca IV seit 2 Mon. nur Beschwerden beim Wasserlassen	Hb E Fl	11,4 3,46 1,02	Hb E Fl	11,2 3,84 1,00
17	R. F.	46	Collum-Ca II seit 1 1/2 Mon. Dauerblutung	Hb E Fl	10,6 3,33 0,98	Hb E Fl	10,5 3,29 1,01
18	T. S.	63	inoperables Ovarial-Neo mit Douglas-u. Netzmetastasen	Hb E Fl	9,0 3,00 0,96	Hb E Fl	11,4 3,32 0,98
19	V. L.	61	Collum-Ca III seit 2 Mon. fleischfarbener Fluor	Hb E Fl	11,2 3,40 1,02	Hb E Fl	11,8 3,68 1,00
20	M. W!	60	Collum-Ca III seit 1 Woche Blutungen	Hb E Fl	10,8 3,40 0,99	Hb E Fl	9,8 3,10 1,00
21	E. S.	69	Vulva-Ca mit Übergriff auf Vagina	Hb E Fl	11,5 3,78 0,97	Hb E Fl	11,3 3,58 1,00
22	K. S.	47	Collum-Ca I seit 4 Mon starke Metrorrhagien	Hb E Fl	11,2 3,57 0,99	Hb E Fl	10,8 3,48 0,98
23	A. B.	75	Collum-Ca IV seit 2 Mon. starke Blutungen	Hb E Fl	12,0 4,02 0,95	Hb E Fl	12,0 4,22 0,91
24	K. Z.	38	Collum-Ca II seit 8 Mon. Blutungen	Hb E Fl	13,0 4,04 1,01	Hb E Fl	11,0 3,40 1.00
25	F. F.	46	Rezidiv eines vor 12 Jahren bestrahlten Ovarial-Ca	Hb E Fl	11,1 3,39 1,02	Hb E Fl	13,2 4,18 0,98
26	A. H.	55	Ovarial-Ca mit Uterus- Metastasen seit 2 Mon. Blutungen	Hb E Fl	14,0 4,38 1,00	Hb E Fl	12,4 4,24 0,93
27	W. S.	52	Rezidiv eines vor 5 Jahren op. Granulosazelltumors	Hb E Fl	12,3 3,87 1,00	Hb E Fl	12,0 3,85 0,98
28	G. L.	60	Rezidiv eines vor 4 Jahren op. und nachbestrahlten Ovarial-Ca	Hb E Fl	13,2 4,04 0.99	Hb E Fl	14,6 4,5 1.00
29	A. L.	50	Ovarial-Ca IV	Hb E Fl	12,7 3,8 1.02	Hb E Fl	12,0 3,76 1.00

30	J. B.	64	Adeno-Ca corporis uteri III	Hb	12,0	Hb	12,0
				E	3,61	E	3,66
				FI	0,9	FI	1,02
31	M. B.	58	Ovarial-Neo IV	Hb	12,0	Hb	11,4
				E	3,62	E	3,52
				FI	1,03	FI	1,01
32	B. H.	82	Vulva-Ca I	Hb	13,2	Hb	10,4
				E	4,13	E	3,33
				FI	1,00	FI	0,98
33	M. D.	41	Collum-Ca II	Hb	10,4	Hb	9,0
			seit 3 Mon. Blutungen	E	3,01	E	2,78
				FI	1,04	FI	1,02
34	J. K.	62	Inoperables Vulva-Ca	Hb	10,4	Hb	9,5
				E	3,05	E	3,06
				FI	1,03	FI	0,99
35	B. G.	36	Collum-Ca III	Hb	13	Hb	13
			seit 6 Jahren bekannt	E	3,97	E	4,05
				FI	1,02	FI	1,00
36	L. B.	20	Collum-Ca III	Hb	12	Hb	9
			seit 12 Mon. blutiger Ausfluß	E	3,69	E	3,01
				FI	1,02	FI	0,96
37	M. R.	48	Collum-Ca II	Hb	13,8	Hb	13,8
			seit 1 Mon. Fluor	E	4,42	E	4,38
				FI	0,98	FI	0,99
38	G. G.	68	Collum-Ca II	Hb	10,8	Hb	11,4
			seit 3 Mon. Blutungen	E	3,66	E	3,86
				FI	0,94	FI	0,94
39	T. O.	58	Collum-Ca III	Hb	10,5	Hb	13,6
			seit 1/2 Mon. Blutungen	E	3,44	E	4,32
				FI	0,98	FI	0,98
40	E. M.	34	Collum-Ca I	Hb	14,2	Hb	13
				E	4,48	E	3,84
				FI	0,99	FI	1,04
41	M. R.	58	Rezidiv nach operiertem Ovarial-Ca	Hb	11	Hb	10
				E	3,94	E	3,34
				FI	0,90	FI	0,94
42	E. K.	37	Collum-Ca II	Hb	11	Hb	12
			seit 3 Mon. starke Blutungen	E	3,80	E	4,26
				FI	0,92	FI	0,93
43	M. O.	46	Collum-Ca II	Hb	12,3	Hb	11,2
			seit 9 Mon. leichte, seit 1 Mon. stär-	E	3,74	E	3,51
			kere Kontaktblutungen	FI	1,02	FI	1,00
44	A. S.	47	Collum-Ca III	Hb	10,6	Hb	11
			seit 14 Tagen starke Blutungen	E	3,28	E	3,39
				FI	1,03	FI	1,01

45	P. S.	61	Collum-Ca III seit 2 1/2 Mon. Blutungen	Hb E FI	13,5 4,18 1,02	Hb E FI	12,4 4,02 0,97
46	L. N.	37	Collum-Ca II seit 12 Mon. leichte, seit 1 Mon. stärkere Kontaktblutungen	Hb E FI	13 4,28 0,96	Hb E FI	12,8 4,04 0,99
47	A. R.	55	Collum-Ca II seit 10 Mon. Metrorrhagien, vor 1 Woche starke Blutung	Hb E FI	11,5 3,6 0,99	Hb E FI	12 3,73 1.01
48	F. K.	60	Corpus-Ca III vor 1 Mon. Blutung	Hb E FI	13,5 4,06 1,03	Hb E FI	10,4 3,52 0,98
49	P. H.	78	Ovarial-Ca IV	Hb E FI	13,7 4,52 0,95	Hb E FI	13,8 4,66 0,93
50	J. S.	73	Collum-Ca I-II 2 Tage vor Einweisung starke Blutungen	Hb E FI	12,2 3,53 1,08	Hb E FI	12,1 3,65 1,03

Lebenslauf

Am 5.4.1936 wurde ich in Schwelm, Kreis Ennepe-Ruhr geboren. 1942 trat ich in die Grundschule Ahaus/Westfalen ein. Von 1946 bis 1952 besuchte ich das Städtische Progymnasium in Ahaus und ab 1952 das Staatliche Gymnasium Paulinum in Münster in Westf. Dort legte ich im Frühjahr 1955 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1955 begann ich an der Universität in Münster das Medizinstudium. Dort bestand ich im Sommersemester 1957 die Ärztliche Vorprüfung.

Die klinischen Semester absolvierte ich an der Münchener Universität. Hier bestand ich im Februar 1961 die Ärztliche Prüfung.

Seit dem 2.3.1961 bin ich als Medizinalassistent tätig.

Manfred Krill